

UNIVERSITE DE CLERMONT
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1965.

N° 2

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Michel ROUX
né le 4 juin 1938 à Riom (Puy-de-Dôme)

Présentée et soutenue publiquement le : 5 FEV. 1965

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU ROLE DU DIENCEPHALE DANS L'ETIOLOGIE
ET L'EVOLUTION DE CERTAINS DIABETES SUCRES.

Président : M. CUVELIER, Professeur.

Membres du Jury : MM. BERNARD GRIFFITHS, Professeur
JALLUT, Professeur Agrégé
BERTHELAY, Maître de Conférences,
Agrégé.

UNIVERSITE DE CLERMONT
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1965.

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Michel ROUX
né le 4 juin 1938 à Riom (Puy-de-Dôme)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU ROLE DU DIENCEPHALE DANS L'ETIOLOGIE
ET L'EVOLUTION DE CERTAINS DIABETES SUCRES.

Président : M. CUVELIER, Professeur.

Membres du Jury : MM. BERNARD GRIFFITHS, Professeur
JALLUT, Professeur Agrégé
BERTHELAY, Maître de Conférences,
Agrégé.



UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : R. CUVELIER - Directeur Honoraire : M. MERLE.
Assesseur : M. COULET - Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET,
MM. BUREAU, FOURNIER et GAUTHIER.

I. - Professeurs Titulaires.

MM. BARRIER	- Clinique chirurgicale A.
BAUDON	- Clinique obstétricale.
BERGERON	- Pathologie médicale.
BERNARD-GRIFFITHS	- Clinique médicale A.
COULET	- Botanique et Microbiologie.
CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE	- Chimie Biologique et pharmadynamie.
DAUPHIN	- Chimie pharmaceutique et Toxicologie.
GRAS	- Thérapeutique.
JACQUEMET	- Technique Chirurgicale.
LATAIX	- Pathologie chirurgicale.
MEYNIEL	- Biophysique médicale.
MOLINA	- Clinique Pneumo-ptisiologique.
POMME	- Clinique Neurologique et Psychiatrique.
POURRAT	- Matière médicale.
ROUHER	- Clinique ophtalmologique.
TERRASSE	- Clinique médicale B
THIEBLOT	- Physiologie.
TRONCHE	- Pharmacie chimique.
VAURS	- Bactériologie et Hygiène.
WILLEMIN-CLOG	- Clinique Médicale infantile.

II. - Professeurs sans Chaire

MM. BASTIDE	- Sciences naturelles.
DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie.
FEBVRE	- Pharmacie galénique.
GERMAIN	- Clinique chirurgicale B
PÉTIT	- Médecine légale et Médecine sociale.
TURCHINI J. P.	- Histologie et Embryologie.

III. - Maîtres de Conférences agrégés

MM. ALFIERI	- Physique médicale.
BERGER	- Chimie analytique.

BOSSY	- Anatomie.
CLUZEL	- Bactériologie.
DEDREUX	- Biochimie médicale.
DELAGE	- Anatomie pathologique.
PIGNIDE	- Médecine générale.
POROT	- Neurologie et Psychiatrie.

IV. - Agrégés

MM. CHAMPEIX	- Médecine légale et Médecine du travail.
FOURRIER	- Orthopédie.
HOUDARD	- Chirurgie générale.
JALLUT	- Médecine générale.
JANNY	- Neuro-chirurgie.
MENUT	- Pédiatrie et Puériculture.
MERCIER	- Chirurgie Générale.
Mlle RAMPON	- Médecine générale.
MM. RENARD	- Pneumo-phthisiologie.
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie.

Secrétaire Principal : M. BERTHON

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD.

ooo

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de doctorat en médecine ou en pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation (Délibération en date du 6 juin 1956).

— oooOooo —

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance, je leur
dédie cette thèse.

A TOUS LES MIENS

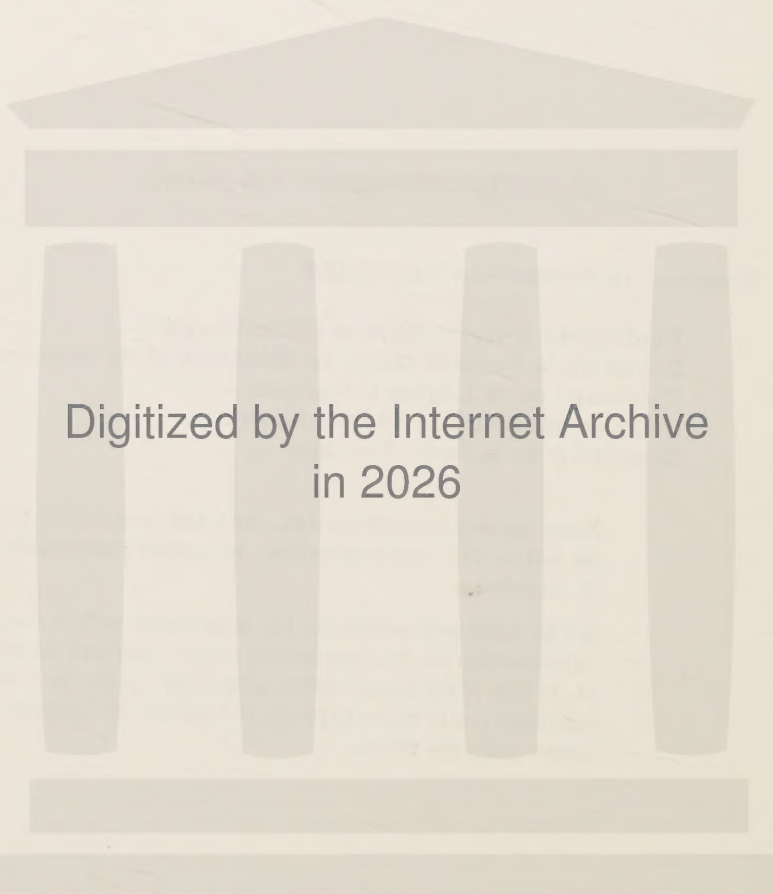
A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CUVELIER

Professeur d'Hydrologie et Climatologie
Doyen de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques
Chevalier de la Santé Publique

Nous avons trouvé en lui, dès les premiers jours de notre vie universitaire, un guide bienveillant et éclairé.

Qu'il nous permette de lui exprimer notre reconnaissance, de l'assurer de notre profond respect et de lui témoigner notre gratitude pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre jury de thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BERNARD-GRIFFITHS

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques

Il nous a accueilli dans son Service comme Externe puis comme Interne, Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage respectueux de notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a prodigué, l'intérêt et l'aide qu'il nous a toujours accordés et l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur Agrégé JALLUT

Agrégé de Médecine Générale
Médecin-Assistant des Hôpitaux

Nous avons bénéficié de son enseignement et de ses conseils dispensés avec une bienveillance toujours égale. Nous sommes très sensibles à l'honneur qu'il nous fait de juger notre thèse et nous l'en remercions très respectueusement.

Monsieur le Docteur BERTHELAY

Maître de Conférences Agrégé à l'Ecole de Médecine de Besançon
Chargé de Cours de Médecine Expérimentale à la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand.

Il nous a guidé de ses conseils et de son expérience dans la partie physiologique de notre thèse. Nous lui en exprimons toute notre gratitude.

A NOS PROFESSEURS DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE CLERMONT-FERRAND.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur ROUHER
Professeur de Clinique Ophtalmologique
Ophtalmologiste des Hôpitaux

Monsieur le Professeur GERMAIN
Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur BARRIER
Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur TERRASSE
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur Agrégé PIGNIDE
Maître de Conférences Agrégé de Médecine
Générale et Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Ils ont été nos maîtres pendant l'Externat
ou l'Internat. Ils nous ont guidé au cours
de nos années d'études et ont contribué à
notre formation médicale.

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de
notre respect et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur DASTUGUE
Professeur de Chimie Biologique et Pharmacodynamie
Pharmacien Chef des Hôpitaux

Monsieur le Professeur LATAIX
Professeur de Pathologie Chirurgicale

Monsieur le Docteur BOURDEIX
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur GRAS
Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Mademoiselle le Professeur Agrégé RAMPON
Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Madame le Professeur Agrégé MOINADE
Maître de Conférences Agrégé de Médecine Générale
et Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé JANNY
Agrégé de Neuro-Chirurgie
Neuro-Chirurgien Assistant des Hôpitaux

Monsieur le Docteur NEVEU
Chargé du Service de la Chaire d'Urologie
Chirurgien Urologue des Hôpitaux

Monsieur le Docteur MARCHEIX
Médecin-Assistant des Hôpitaux
Assistant de Sciences Fondamentales

Nous tenons à leur exprimer toute notre
reconnaissance pour l'enseignement qu'ils
n'ont pas cessé de nous dispenser et nous
les assurons de notre respectueux attache-
ment.

Monsieur le Docteur BELIN

Médecin des Hôpitaux

Il nous a inspiré le sujet de notre thèse
et nous a fait bénéficier de son aide efficace
au cours de son élaboration. Qu'il trouve ici
l'expression de notre respectueuse gratitude
pour la confiance et la bienveillante sollici-
tude qu'il nous a toujours témoignées.

A TOUS NOS AMIS

A TOUS NOS CAMARADES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

P L A N

INTRODUCTION :

Les Diabètes expérimentaux

Les Diabètes pancréatiques
Les Diabètes hypophysaires
Diabète et surrénale
Diabète et thyroïde

La régulation de la glycémie

Les 3 mécanismes d'autorégulation

Les conceptions pathogéniques du Diabète

Diabète et pancréas
Diabète et foie
Diabète et glucagon
Diabète et hypophyse
Diabète et corticosurrénales
Diabète et thyroïde
Diabète et gonades
Diabète et hypothalamus
Diabète et hérédité
Conclusions : évolution du Diabète en 2 étapes

Une forme particulière du Diabète : le Diabète instable

DIABETE ET DIENCEPHALE

Diabète après traumatisme crânien
Diabète après méningo encéphalite
Diabète par trouble fonctionnel hypothalamique

Diabètes émotionnels
Diabètes survenant aux étapes principales
de la vie génitale
Diabètes instables essentiels

CONCLUSIONS

oo0oo

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Classiquement, le diabète se définit comme un désordre du métabolisme glucidique se traduisant par une hyperglycémie et une glycosurie. Il est à peu près certain actuellement que c'est à partir de ce désordre d'un métabolisme que se produisent les perturbations affectant les autres secteurs métaboliques : lipidique, protidique, de l'eau et des électrolytes, entraînant les complications dégénératives, l'acidose, la dénutrition, etc...

Pour bien comprendre les divers mécanismes invoqués dans la pathogénie du diabète, il faut connaître le mécanisme de la régulation de la glycémie ; il faut se référer aussi aux expérimentations des physiologistes dont les résultats et leur interprétation servent de base au raisonnement et à la théorie.

Notre premier chapitre comprendra donc :

- Un aperçu des différents types de diabètes expérimentaux
- Un aperçu de la régulation glycémique
- Un rappel des différentes conceptions de la pathogénie du diabète.

LES DIABETES EXPERIMENTAUX

LES DIABETES PANCREATIQUES

1) Expérience de pancréatectomie.

Le premier en date des diabètes expérimentaux et le plus important est bien le diabète pancréatique. En 1889, VON MERING et MINKOWSKI constataient que l'ablation du pancréas chez le chien produisait un diabète intense, mortel en 10 à 30 jours dans un tableau de cachexie rapide.

A propos d'un tel diabète, il est intéressant de noter que :

1 - il est nécessaire d'enlever au moins les 7/8 du pancréas pour que le diabète apparaisse. Sinon les résultats sont très variables. On obtient :

soit un diabète transitoire plus ou moins grave qui guérira spontanément,

soit, après une période d'équilibre de un à plusieurs mois, un diabète définitif. Ce cas se voit lorsqu'on administre à l'animal pendant l'intervalle des substances hyperglycémiantes (sucre-extrait de lobe antérieur de l'hypophyse, extrait thyroïdien par exemple).

C'est le diabète décrit par SANDMEYER en 1892, appelé en France diabète de THIROLOIX-SANDMEYER.

2 - la greffe du pancréas au cou permet chez le chien dépancraté de corriger les divers troubles et de ramener la glycémie à la normale, démontrant ainsi :

que c'est bien la suppression du pancréas qui a entraîné le diabète,

que la sécrétion d'insuline est réglée par des facteurs humoraux. En effet la greffe pancréatique ne possède pas d'innervation. Si on greffe plusieurs pancréas au cou (GAYET et GUILLAUMIE, 1927, confirmé par Houssay, 1928) on n'a pas d'hypoglycémie.

Il apparaît donc que si l'insuline règle la valeur de la glycémie, cette dernière règle à son tour la quantité d'insuline sécrétée par les îlots de Langerhans, sécrétion qui augmente dans l'hyperglycémie et diminue dans l'hypoglycémie.

2) Le Diabète alloxanique.

On pouvait se demander si la pancréatectomie, supprimant la fonction exocrine du pancréas, n'engendrait pas une dénutrition par insuffisance de digestion alimentaire et trouble de l'absorption de certaines substances énergétiques. Notons à ce propos que les pancréatectomies faites par Von Mering et Minkowski visaient au départ l'étude du rôle du pancréas dans la digestion.

En 1943, DUNN et ses Collaborateurs montraient qu'il n'en était rien en créant un diabète permanent par injection d'Alloxane, substance toxique qui lésait les cellules bêta des îlots de Langerhans sans toucher au tissu exocrine.

Quelles sont les caractéristiques principales du Diabète Alloxanique ?

d'abord il est très difficile à obtenir, une dose trop faible ne détruisant pas suffisamment les cellules bêta, une dose trop forte entraînant des lésions supplémentaires au niveau du foie, des reins, du système nerveux.

ensuite, il présente un certain paradoxe : il est plus intense que le diabète pancréatique (glycémie, glycosurie, cétonurie, rapport D/N plus élevés) et cependant l'animal peut rester plus longtemps en bon équilibre pondéral.

On explique actuellement ces discordances par le fait que dans le Diabète alloxanique, où la sécrétion du suc pancréatique est normale, l'assimilation des aliments est excellente ; et d'autre part, la sécrétion du glucagon au niveau des cellules alpha n'est pas modifiée donc accentue l'hyperglycémie.

LES DIABETES HYPOPHYSAIRES

L'injection péritonéale d'extraits de lobe antérieur d'hypophyse produit chez le chien normal un état diabétique, dit Diabète Hypophysaire de HOUSSAY, transitoire, disparaissant en quelques jours si on suspend les injections. Il est de cause extra-pancréatique, car il peut s'obtenir chez l'animal dit de Houssay (privé de pancréas + hypophyse) et il est résistant à l'insuline. Par contre, il ne se produit pas chez l'animal hépatectomisé.

Si on prolonge les injections quotidiennement en augmentant les doses, on crée alors un Diabète, dit méta-hypophysaire ou Diabète de YOUNG, dont les caractéristiques essentielles sont d'être permanent et définitif, persistant après l'arrêt des injections, intense mais assez bien supporté (comme le Diabète Alloxanique), surtout insulino-sensible.

En conclusion, l'extrait de lobe antérieur de l'hypophyse produit d'abord une hyperglycémie. Si on poursuit les injections, l'hyperglycémie entraîne une augmentation de la sécrétion d'Insuline qui, jointe à l'action toxique propre de l'extrait sur les îlots, finit par épuiser les cellules bêta et à engendrer alors un diabète qui est en fait un Diabète pancréatique. D'ailleurs à l'autopsie, des lésions sont constamment mises en évidence au niveau des cellules bêta.

DIABETE ET SURRENALES

1) Rôle de la médullo-surrénale.

L'injection d'extrait de médullo-surrénale ou d'adrénaline entraîne une hyperglycémie transitoire par glycogénolyse hépatique suivie d'une forte glycosurie, mais jamais de diabète permanent.

2) Rôle de la cortico-surrénale.

On n'a pu jusqu'alors obtenir un diabète permanent par injection d'extrait de cortico-surrénales à un animal ayant un pancréas normal. Tout au plus obtient-on à la longue, avec des doses élevées, disproportionnées à celles de la sécrétion physiologique, une hyperglycémie transitoire et une glycosurie.

Par contre, ces extraits aggravent les symptômes d'un diabète préexistant phloridzinique ou pancréatique et même peuvent engendrer un diabète permanent chez un animal dont le pancréas a été fragilisé, ou un animal suralimenté (INGLE 1924).

DIABETE ET THYROÏDE

Chez un animal à pancréas normal, malgré des doses élevées, parfois mortelles, on ne crée jamais de diabète, simplement une hyperglycémie transitoire. Mais chez le chien, après pancréatectomie partielle ou traitement alloxanique on a pu obtenir un état diabétique dit méta thyroïdien.

L'hyperthyroïdie expérimentale produit une diminution du glycogène hépatique, puis cardiaque et enfin musculaire. Au maximum, dans l'hyperthyroïdie grave, on a un épuisement du glycogène avec hypoglycémie spontanée pendant le jeûne et forte sensibilité à l'Insuline.

Tels sont les divers moyens de créer expérimentalement un diabète. On voit rapidement que, s'il est facile d'obtenir une hyperglycémie transitoire suivie de glycosurie, il est par contre très rare de constater un diabète permanent.

Les seuls diabètes définitifs créés sont pancréatiques ou pancréato-privés, soit par ablation chirurgicale dont nous savons qu'elle doit être massive - par destruction chimique - par épuisement de la sécrétion insulaire.

Cette notion d'épuisement cellulaire est importante, particulièrement mise en évidence par les diabètes méta-hypophysaires, cortico-surrénaux, de Sandmeyer. L'administration d'une substance diabétogène entraîne une hyperglycémie d'où hypersécrétion d'Insuline, donc une hyperactivité des cellules bêta. Si l'administration est importante et prolongée, ou si le pancréas endocrine est en mauvais état, l'épuisement se produit et on a un diabète par a-insulinie ou hypo-insulinie. Les lésions cellulaires sont alors manifestes au niveau des îlots de Langerhans.

LA REGULATION DE LA GLYCEMIE

Chez le sujet normal, la glycémie, c'est-à-dire le taux de glucose libre dans le sang, est pratiquement constant, autour de 1 g. par litre, les variations extrêmes allant de 0,70 à 1,20 gr. L'importance du glucose dans le métabolisme cellulaire, son abondance dans l'alimentation, sa facilité de synthèse, sa diffusibilité, en font un corps chimique toujours sollicité et toujours en mouvement. La constance de la glycémie impose donc une régulation parfaitement précise, capable de corriger immédiatement dans le sang toute tendance à l'excès (hyperglycémie) ou au défaut (hypoglycémie).

Très schématiquement, le taux de la glycémie résulte d'un équilibre entre l'entrée et la sortie du glucose dans le sang. Si on élimine l'apport glucidique d'origine intestinale - qui passe d'ailleurs par le foie - les mouvements se font dans les deux sens (entrée et sortie) avec deux systèmes : les liquides interstitiels, étape intermédiaire avant le franchissement cellulaire, et le foie, organe essentiel dont la fonction glycogénique permet de libérer ou de stocker du glucose selon les besoins.

Trois types de mécanismes permettent de parer aux variations de la glycémie :

- un mécanisme de régulation physico-chimique,
- un mécanisme de régulation hormonal
- un mécanisme de régulation nerveux.

Le système physico-chimique :

Il agit sans aucune intervention neuro-hormonale de deux façons :

1) - par l'intermédiaire de la loi d'action de GULDBERG et WAAGE qui joue sur l'équilibre chimique :



Il ressort de ces réactions réversibles que tout excès de glucose va déplacer l'équilibre vers la droite, donc entraîner la formation de glycogène qui est stocké. Inversement, toute diminution de la concentration du glucose (c'est l'hypoglycémie) va déplacer l'équilibre vers la gauche, entraînant la dépolymérisation du glycogène, et une formation de glucose corrigeant ainsi le déficit. Mais cette loi d'action ne joue qu'au niveau de la cellule hépatique. Elle ne s'applique pas à la cellule musculaire.

2) - par l'intermédiaire du stockage lacunaire de SOULA.
Le glucose est une molécule simple, très facilement diffusible entre le sang et les espaces interstitiels : les concentrations sont donc parallèles de part et d'autre de la membrane vasculaire. Tout supplément de glucose au niveau du sang est dilué par suite de la répartition dans les compartiments interstitiels dont le volume est environ le triple de celui du compartiment plasmatique.

Mais ce premier mécanisme, malgré son efficacité indéniable, présente une certaine inertie et assure une régulation lente, manquant de souplesse. Or des prises de sang échelonnées au cours de la journée montrent que les variations de la glycémie sont très rapidement corrigées.

Le système hormonal.

Il parfait l'action du premier en assurant une correction presque instantanée des modifications de la glycémie. Il utilise un certain nombre de facteurs dont le court exposé sur les diabètes expérimentaux nous permet d'entrevoir les principaux éléments. Ils sont nombreux, variés, et peuvent être classés en deux groupes :

les facteurs qui assurent la baisse de la glycémie : essentiellement l'Insuline, d'origine pancréatique,

les facteurs qui assurent l'élévation de la glycémie et sont par là antagonistes de l'Insuline. Ils sont de nature hormonale (hormone antehypophysaire, de la cortico, de la médullo-surrénale, des gonades, de la thyroïde, du pancréas...).

On peut juger ici de l'inégalité des forces mettant en jeu l'unique facteur hypoglycémiant face à cet imposant groupe de facteurs hyperglycémiants, et par là de l'importance de l'Insuline.

A l'état normal et en "équilibre glycémique" les facteurs hyperglycémiants et hypoglycémiants neutralisent leurs effets. Mais si le taux du glucose circulant tend à s'élever dans le sang, la sécrétion d'Insuline augmentera pour corriger cette hyperglycémie. Les expériences de circulation croisée réalisées par HEDON puis

LA BARRE illustrent parfaitement ce mécanisme. Inversement, toute baisse de la glycémie entraînera la sécrétion d'un facteur hyperglycémiant, l'adrénaline, les gluco-corticoïdes par exemple.

Il s'agit là d'un mécanisme humoro-hormonal de régulation.

Le système nerveux.

Malgré la perfection de l'autorégulation humorale, il est certain que celle-ci ne permet pas de faire face immédiatement à toutes les variations rapides de la glycémie, dues aux mouvements permanents du glucose engendrés par les stress multiples de la vie : travail musculaire, alimentation, agressions psychiques...

Seul, le système nerveux a une rapidité d'action suffisante. Il constituera un mécanisme de régulation d'urgence dans la plupart des cas surtout pour remédier aux passages en hypoglycémie qui sont particulièrement nocifs. Son rôle n'est pas essentiel dans le maintien de la régulation glycémique, mais sans lui, l'équilibre ne saurait être parfait.

Il peut agir, lui aussi, dans les deux sens : hyperglycémiant par voie ortho-sympathique, hypoglycémiant par voie para-sympathique.

La voie orthosympathique est réalisée par le système adrénalino sécréteur. Une stimulation d'origine quelconque, corticale par exemple, agit sur le centre adrénalino-sécréteur bulbaire. L'influx est transmis à la médullo surrénale par le nerf splanchnique. Il y a décharge d'adrénaline et hyperglycémie par glycogénolyse hépatique.

Ainsi s'explique la glycosurie intense qu'avait obtenue CLAUDE BERNARD en piquant le plancher du 4^e ventricule.

La voie para-sympathique correspond au système insulino-sécréteur. Son mode d'action et même sa réalité sont, pour certains auteurs, sujets à caution. ZUNZ et LA BARRE ont montré (1927) que l'excitation centrifuge du Vague déclenchait une sécrétion d'Insuline. Ils ont montré aussi que le point de départ physiologique de l'excitation vagale se situait au niveau de l'hypothalamus.

Enfin, dominant et contrôlant ces 2 systèmes ortho et para sympathiques : les centres hypothalamiques.

L'hypothalamus représente la partie la plus crâniale du système nerveux végétatif axial.

La stimulation des noyaux antérieurs entraîne des réponses de type para-sympathique, celle des noyaux latéraux et postérieurs des réponses de type orthosympathique.

Il assure de plus la régulation entre ces 2 systèmes végétatifs comme il influe sur la quasi totalité des fonctions de l'économie générale, et contribue à leur régulation. Son intégrité est nécessaire en effet au maintien de l'homéostasie qu'il réalise par l'ensemble de ses multiples actions (régulation de la température, des mouvements de l'eau - action sur l'appétit, le sommeil, les métabolismes et la nutrition, la circulation sanguine - contrôle des fonctions hypophysaires, etc...).

Sur le plan de la régulation glycémique, il est influencé d'une part par les excitations (sensitives, sensorielles ou émotionnelles) de l'écorce et par le taux de la glycémie. D'autre part il influence les centres situés dans la protubérance bulbaire d'où émergent le Vague, stimulateur de la sécrétion d'Insuline, et le système Sympathique, stimulateur de la médullosurrénale. Enfin, il influence également l'hypophyse qui sécrète l'hormone somatotrope ou diabétogène et l'A.C.T.H. qui stimule dans le cortex surrénal la production de glucocorticoïdes (-146-).

LES CONCEPTIONS PATHOGENIQUES DU DIABETE

La complexité du système régulateur de la glycémie laisse présumer de la multiplicité des formes pathogéniques du diabète. La sécrétion de chaque hormone est soumise à une régulation et il y a aussi régulation entre elles toutes. Théoriquement, un défaut du facteur hypoglycémiant (c'est-à-dire de l'Insuline) ou un excès d'un facteur hyperglycémiant entraîne une élévation du glucose sanguin : c'est l'hyperglycémie ; à partir d'un certain seuil, le trop plein est éliminé par le rein : c'est la glycosurie.

DIABETE ET PANCREAS

La sécrétion endocrine du pancréas semble jouer le rôle principal car elle prévient et corrige toute augmentation du glucose sanguin.

Toute une série de travaux suivit l'expérience de Von Mering et Minkowski, plaçant le pancréas au centre du problème du diabète. HEDON apporte la preuve de la nature endocrine de la fonction pancréatique. LAGUESSE localise la lésion au tissu insulaire antérieurement décrit par LANGERHANS. DE MEYER (1903) imagine un produit hypothétique sécrété par les îlots de Langerhans : l'Insuline. Enfin, BEST et BANTING découvrent et isolent l'Insuline dont l'administration aux patients atteints de diabète corrige de façon spectaculaire le trouble métabolique.

Parallèlement, une série de travaux a mis en évidence des lésions histologiques au niveau du pancréas de malades atteints de diabète (SSOBLEW 1900 - OPIC 1901 - HERBERG 1911 - WEICHSELBAUM 1911), mettant en lumière le rapport de cause à effet. Ces constatations sont confirmées par un important travail de DESCLIN et GEPTS qui constatent que dans la quasi totalité des cas, les diabétiques ont moins de cellules bêta que les non diabétiques (-46-).

Les lésions pancréatiques du diabète portent donc bien sur les cellules bêta des îlots de Langerhans : elles sont qualitatives (dépôt de substance hyaline entre la paroi des capillaires et les cellules insulaires étouffant progressivement ces dernières - vacuolisation des cellules amenant à la dégénérescence hydropique - encerclement des îlots par des fibrilles conjonctives - infiltration par des lymphocytes, de grandes cellules mononucléées, voire des éosinophiles - hémorragies insulaires - dégénérescence graisseuse - calcifications insulaires - altération de la charge en granulation des cellules bêta) et quantitatives (diminution de la taille des îlots - diminution du poids du tissu insulaire - diminution très significative du poids total des cellules bêta).

Cependant, de telles constatations ne furent pas retrouvées par tous les anatomopathologistes. Il apparaissait souvent que les lésions insulaires manquaient ou ne présentaient aucun caractère de spécificité. Si bien que, dans nombre de cas, on émit des doutes sur l'identité du diabète spontané chez l'homme et du diabète expérimental pancréatoprive.

On se demanda alors si des perturbations des divers facteurs intervenant dans la régulation glycémique ne jouaient pas un rôle dans la pathogénie du diabète.

DIABETE ET FOIE

Par exemple, le foie joue par sa fonction glycogéno-pexique un rôle important dans le métabolisme des hydrates de carbone. En réglant la production du glucose endogène, il peut maintenir la glycémie à un niveau normal. De plus, l'hyperglycémie diabétique est due au foie car il n'est pas possible de créer un diabète (pancréatique ou hypophysaire) après hépatectomie. L'hépectomie pratiquée chez un animal déjà diabétique entraîne des signes d'hypoglycémie graves qui s'amendent après administration de sucre, prouvant aussi que le sucre peut-être utilisé par les cellules de l'organisme en l'absence d'Insuline.

D'où la théorie de SOSKIN (1934) selon laquelle le foie du diabétique a perdu sa fonction régulatrice de la glycémie et continue à produire du glucose malgré l'hyperglycémie.

DIABETE ET GLUCAGON

Le pancréas élabore avec l'Insuline un produit hyperglycémiant dont l'existence a été suspectée devant le comportement anormal de certaines préparations impures d'Insuline. C'est le Glucagon (KIMBALL et MURLIN, 1923) dont les analogies de structure avec l'Insuline en rendent la séparation délicate.

Par la suite, des techniques de coloration particulières (notamment l'imprégnation argentique) ont permis de dissocier deux types cellulaires au niveau des îlots de Langerhans : les cellules alpha et bêta. FERNER et HESS ont observé de façon constante une augmentation du pourcentage des cellules alpha chez les sujets porteurs de Diabète. D'autres auteurs, avec d'autres techniques (CREUTZFELDT), ont fait les mêmes constatations.

Enfin FERNER avait constaté que l'apparition des cellules alpha précédait dans le temps celle des cellules bêta.

D'où l'hypothèse que les cellules alpha étaient précurseurs inactifs des cellules bêta seules sécrétrices d'Insuline et que le Diabète était dû à la non-maturation des cellules alpha.

Par la suite fut mise en évidence la sécrétion de Glucagon au niveau des cellules alpha et FERNER dut modifier sa conception : l'hyperglycémie du diabétique est due à un excès de Glucagon par excès du nombre des cellules alpha. Il expliquait aussi l'effet hypoglycémiant des sulfamides par leur action destructrice sur les cellules alpha.

Mais des travaux récents plus précis (MAC LEAN et OGILVIE - DESCLIN et GEPTS - 46 -) viennent de montrer que "l'augmentation du pourcentage des cellules alpha dans le pancréas des diabétiques ne correspond pas à une hyperplasie réelle. Elle résulte d'une diminution du nombre des cellules bêta. Elle n'est donc qu'apparente". - De même DENNY ne trouve pas de différence entre la teneur en glucagon du pancréas du diabétique et du sujet normal.

Ainsi donc, actuellement, on n'a pas de preuve valable, tant sur le plan expérimental que sur le plan anatomopathologique et même clinique (on n'a jamais publié de cas d'adénome à cellules alpha) de l'action diabétogène du glucagon. Tout au plus peut-on penser que, dans certains cas, une prépondérance des cellules alpha pourrait conduire à une hyperglycémie qui ne serait pas réduite par défaut de sécrétion insulinique.

DIABETE ET HYPOPHYSE

La possibilité de créer un diabète authentique par injection de lobe antérieur d'hypophyse amenait à penser que l'hypophyse jouait un rôle de premier plan dans la pathogénie du Diabète. Rappelons que le diabète hypophysaire est en effet un des rares diabètes réalisables expérimentalement, avec le diabète pancréatique et le diabète alloxanique (dont la création est d'ailleurs très délicate), tous les autres diabètes réclamant, pour être permanents, une altération pancréatique préalable.

L'existence du diabète au cours de l'acromégalie était connue depuis fort longtemps (PIERRE MARIE, 1889). GILBERT DREYFUS décrit deux stades dans l'évolution du diabète acromégalique, se superposant point par point aux deux diabètes expérimentaux de Houssay et de Young : d'abord insulino-résistant, curable par hypophysectomie - puis insulino-sensible, non guéri par l'hypophysectomie car le pancréas est atteint.

A l'inverse, l'hypophysectomie améliore le diabète (Phénomène de HOUSSAY, 1932). En l'absence d'antehypophyse, les hypoglycémies par le jeûne ou l'Insuline se produisent facilement et ne sont pas contrebalancées par l'émission de glucose hépatique.

Malheureusement, il est rare de trouver des lésions hypophysaires chez les diabétiques. La survenue de diabète au cours de certaines étapes de la vie, avant tout marquées par une hyperactivité hypophysaire : croissance, puberté, ménopause, grossesse, représente une coïncidence trop fréquente pour être négligeable.

Pour YOUNG, le diabète humain pourrait résulter quelquefois d'une "brève période d'hyperactivité de l'ante hypophyse telle qu'elle induirait des signes non définitifs d'hyperactivité pituitaire ainsi qu'une altération des îlots de Langerhans et un diabète sucré. Si cette idée est exacte, dans de tels cas, la recherche de la cause première du diabète sera infructueuse parce qu'elle aura disparu entre le temps où la maladie est diagnostiquée et le malade examiné" (-163-).

DIABETE ET CORTICO-SURRENALES

L'importance de la cortico-surrénale, suggérée par le diabète de l'hypercorticisme de Cushing ou du syndrome d'Achard Thiers, est confirmée par de nombreuses observations cliniques :

- après traitement prolongé par les hormones cortico-surréaliennes (notamment celles qui possèdent des groupements oxydriles ou cétones en C_{11} et des hydroxyles en C_{17} : cortisone et hydrocortisone) et leurs dérivés (Cortancyl et dexaméthasone), on peut voir apparaître un diabète ou tout au moins une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone.

- au cours des insuffisances surrénales, de la maladie d'Addison, la glycémie, le glycogène hépatique et musculaire diminuent après quelques heures de jeûne ; l'Insuline a une action très fortement hypoglycémiante et dangereuse.

DIABETE ET THYROÏDE

Le rôle de la thyroïde est beaucoup moins important. Dans l'hyperthyroïdie, la glycémie à jeûn est généralement normale, mais on observe des glycosuries spontanées, modérées, dans 25 à 60 % des cas.

Au cours de l'hyperglycémie provoquée, la courbe présente une montée plus rapide, plus haute et plus prolongée que normalement. Ceci est dû plus à une absorption intestinale accélérée du glucose ingéré qu'à une diminution de fixation du glucose circulant, car pendant l'ascension de la courbe, la combustion du glucose est exagérée.

Cependant, diabète et hyperthyroïdie coexistent souvent. Ils s'aggravent réciproquement et on a pu observer des améliorations du diabète après traitement de l'hyperthyroïdie.

DIABETE ET GONADES

Les extraits gonadiques modifient la glycémie mais n'entraînent jamais l'apparition de diabète. Leurs effets sont donc minimes et de plus très variables.

Sur le diabète du rat blanc obtenu par pancréatectomie partielle, schématiquement :

- les androgènes augmentent fréquence et gravité

- les hormones femelles, plus particulièrement les oestrogènes diminuent la fréquence et améliorent. Ils agiraient en provoquant l'hyperplasie des cellules bêta restantes ou en freinant la sécrétion de S T H (-74-).

En fait les oestrogènes donnent des résultats variables. Pour YOUNG et INGLE, l'action serait franchement contraire. Pour RODRIGUEZ, elle serait variable selon la dose administrée, aggravante à faible dose, bienfaisante à forte dose.

DIABETE ET HYPOTHALAMUS

Les rapports étroits entre l'hypothalamus et le métabolisme hydro-carboné apparaissent dans plusieurs travaux expérimentaux et observations cliniques dont nous avons relevé ceux qui nous paraissent les plus démonstratifs :

CAMUS, ROUSSY, GOURNAY et LEGRAND provoquent chez des lapins des lésions du tuber et plus particulièrement du noyau paraventriculaire par introduction in situ d'acides gras au moyen de tubes de verre capillaires. Tous les animaux deviennent glycosuriques.

INGRAM et BARRIS (-12-) grâce à l'appareil stéréotaxique de Horsley Clarke provoquent des lésions en des points très précis de l'hypothalamus. Ils montrent que l'atteinte élective de l'hypothalamus antérieur, si elle est bilatérale, entraîne une hyperglycémie permanente. Les mêmes auteurs ont constaté aussi dans d'autres cas une hypoglycémie durable et une sensibilité anormale à l'Insuline.

CHAIKOFF, REICHERT, observent que des chiens qui ont subi la manoeuvre de soulèvement du lobe temporal, c'est-à-dire une traction sur la tige pituitaire sans lésion hypophysaire, présentent une sensibilité durable à l'insuline.

HAMILTON et BROBECK (-65-) : des lésions électriques bilatérales du noyau médioventral de l'hypothalamus sont suivies chez le singe d'une hyperphagie avec obésité et apparition d'un diabète sucré.

HAGEN (-64-) observe de façon constante au cours du diabète sucré des modifications morphologiques de l'hypothalamus : modification de structure de certains groupes cellulaires du tuber où des granulations remplacent la trame fibrillaire, remplissant le corps cellulaire et repoussant le noyau qui paraît rétracté à la périphérie.

TARAKANOV (-152-) décrit dans le diabète alloxanique expérimental non seulement des lésions des îlots de Langerhans, mais aussi des modifications histologiques de l'hypothalamus. Ces dernières ne sont pas directement liées à l'action toxique de l'alloxane sur le tissu cérébral. Elles dépendent entièrement du diabète provoqué. Au fur et à mesure du développement et de la durée du diabète, les lésions hypothalamiques s'aggravent : on observe une vacuolisation accrue des cellules des noyaux supra-optique et para ventriculaire, avec baisse du glycogène intra-cellulaire. La quantité de la neurosécrétion s'abaisse brusquement non seulement dans le protoplasma cellulaire, mais aussi sur les voies de cheminement du neurosécrétat et dans la post hypophyse.

JOYER, HAY, BALLAND (-78-) étudient la possibilité de combattre le coma insulinaire au cours de la cure de Sakhel par stimulation électrique à basse intensité au moyen d'électrodes bitemporales. Ils pensent que le mécanisme d'action relève de l'excitation de la substance réticulée mésencéphalo-diencéphalique.

KUZUYA (-83-) - La stimulation électrique de l'hypothalamus par électrode bitemporale insérée au moyen d'un appareil stéréotaxique entraîne une augmentation immédiate et nette de la concentration en Insuline du sang de la veine pancréatique chez 6 chiens sur 29, une augmentation légère chez 3 chiens et une augmentation retardée chez 1 chien. Une augmentation de la sécrétion insulinaire est plus fréquemment trouvée par stimulation de l'hypothalamus latéral qu'après stimulation de l'hypothalamus médian. La présence ou l'absence de la sécrétion insulinaire est sans rapport avec les courbes de tolérance du sucre sanguin. L'administration I. V. de sucre entraîne une sécrétion insulinaire presque normale chez 4 chiens hypophysectomisés sur 4.

Ces résultats montrent que l'hypothalamus joue un rôle dans le mécanisme réflexe qui entraîne une excrétion d'insuline après charge en glucose, alors que la participation de la glande pituitaire est improbable.

DIABETE ET HEREDITE

Nous avons passé en revue les multiples conceptions pathogéniques du diabète par excès de facteur hyperglycémiant. Mais, en fait, aucune n'est pleinement satisfaisante. Si, dans certains cas, l'excès de facteur hyperglycémiant a une incidence incontestable sur l'apparition d'un diabète, dans d'autres cas - et les plus nombreux - son rôle est discutable. Tous les acromégales, les hyperthyroïdiens, les hypercorticosurrénaux ne font pas de diabète. Une altération de type diabétique ne se rencontre que dans 25 % des cas d'acromégalie et 15 % des cas de Cushing (-120-).

D'où la notion d'une fragilité congénitale du pancréas le prédisposant au diabète, chez certains groupes d'individus. En effet, depuis le début du siècle, avec NAUNUYN particulièrement, personne ne conteste l'importance du facteur héréditaire dans le diabète. Pour CLARKE, le diabète est une maladie héréditaire due à "un gène récessif à pénétrance incomplète".

On peut fort bien admettre qu'un enfant naisse avec une déficience de ses cellules bêta, insuffisante pour entraîner un diabète dès sa naissance. Il sera apparemment indemne tant que la sécrétion insulinique pourra répondre aux besoins de son organisme. Mais si les besoins augmentent régime déséquilibré hyperglucidique, (-122-), au moment de la croissance (hyperactivité hypophysaire) par exemple, le diabète se déclenchera.

On rejoint ainsi les constatations des physiologistes qui créent facilement des diabètes permanents en administrant des facteurs diabétogènes à des animaux ayant un pancréas fragilisé préalablement.

On peut aussi expliquer de cette façon le rôle joué par un choc psycho-affectif violent ou un stress quelconque dans l'éclosion d'un diabète qui s'installe brutalement. C'est le phénomène de sommation étiologique, comprenant deux phases : (-50-).

1) le diabète potentiel ou étape préparatoire de MAURIAC, aboutissant à la constitution d'un terrain propre à l'éclosion de la maladie et où entrent en jeu : l'hérédité, les facteurs neuro-endocriniens, métaboliques, alimentaires, les agressions pancréatotropes,

2) la phase d'installation clinique, sous l'influence de facteurs déclenchants.

Mais il ne faut pas voir dans le diabète une maladie essentiellement héréditaire car tous les facteurs incriminés dans la formation du tableau clinique cessent d'être des facteurs pathogéniques pour devenir des facteurs étiologiques et la distinction entre les uns et les autres devient impossible. Pour BARTELHEIMER, on se facilite la tâche en considérant le diabète comme une maladie héréditaire consécutive uniquement à une déficience des Îlots de Langerhans. Pour PANNHORST "on n'a pas le droit d'identifier à l'étiologie du diabète les nombreux facteurs pathogéniques qui ont joué un rôle dans l'établissement des diverses formes cliniques du diabète simplement parce que la preuve de l'origine génétique est difficile à fournir et que la distinction logique entre facteurs étiologiques et déclenchants n'est pas possible" (-120-).

Ce problème est d'ailleurs fort habilement résolu par PANNHORT lui-même qui assimile tous les cas de diabète non héréditaire à la phénocopie d'un diabète d'origine authentiquement génétique.'

Cette notion de modification dans un gène est cependant fort intéressante car elle nous conduit à aborder les thèses pathogéniques qui recherchent une cause plus intime à la constitution du diabète en essayant de situer la tare génétique sur les étapes du métabolisme de l'Insuline et des hydrates de carbone.

1) - Le déficit génétique pourrait siéger au niveau des cellules bêta :

a) en empêchant la formation de l'Insuline : déficit enzymatique au cours d'une étape de la synthèse hormonale.

b) en empêchant ou retardant la sécrétion de l'Insuline par suite d'une modification pathologique de la perméabilité de la membrane cellulaire (paresse de l'insulino sécrétion de Loubatières).

c) aboutissant à la synthèse d'une molécule insulinoïde douée d'une activité biologique réduite ou nulle mais induisant la formation d'anticorps qui réagissent sur l'insuline normale encore sécrétée et sur l'insuline thérapeutique.

2) - La tare génétique pourrait entraîner l'inactivation de l'insuline elle-même.

a) existence dans le plasma de certains diabétiques de substances s'opposant à son action :

. L'étude électrophorétique du plasma de certains diabétiques a mis en évidence des facteurs anti-insuliniques encore mal connus que l'on classe d'après leur mode d'action en Opposants - Antagonistes - Inhibiteurs.

VALLANCE-OWREN (-157-) a montré par exemple qu'il existait chez les diabétiques mal équilibrés un polypeptide lié à la fraction albuminique du plasma qui neutralisait l'Insuline propre du malade. La tendance à fabriquer cet antagoniste est héritée ; elle dépend du système hypophyse surrénales. Le type et la date d'apparition du diabète dépendent de la quantité de l'antagoniste et de la résistance du pancréas. L'antagoniste traverse la barrière placentaire ce qui explique la présence d'îlots de Langerhans hypertrophiés chez les nouveaux-nés de mère diabétique.

ANTONIADES (-20-) a montré que l'Insuline arrive au foie par le sang portal sous forme liée incapable d'agir sur le diaphragme de rat. Il y aurait libération d'Insuline par le foie du sujet normal et non du diabétique.

b)-destruction accélérée de l'Insuline par hyperactivité de l'Insulinase hépatique, hyperactivité sous la dépendance d'un hyperfonctionnement de l'axe diencéphalo-hypophysaire.

oOo

Plusieurs points intéressants peuvent être dégagés de cette introduction :

1) - Il est impossible expérimentalement d'obtenir un diabète sans léser le pancréas. Selon l'expression de PANNHORST : "Sans pancréas, pas de diabète".

2) - Par contre, la glycémie réalise un équilibre instable, constamment variable, dont les oscillations sont maintenues dans la limite d'une certaine amplitude grâce à des systèmes multiples agissant à la manière de balanciers ; et nous avons vu qu'il était très facile de la faire varier en plus ou en moins, par administration d'hormones très diverses ou par excitations nerveuses.

On en vient facilement alors à concevoir l'évolution du Diabète en deux phases :

1 - phase de pré-diabète, se traduisant essentiellement par des troubles de la glycémie :

Soit glycémie à la limite supérieure de la normale avec tendance à l'hyperglycémie, objectivée par une élévation de la glycémie à jeun, mais surtout par les épreuves d'hyperglycémie provoquée, sensibilisées au besoin par l'association d'un corticoïde (cortisone - Médrol) avec le glucose.

Soit glycémie oscillant anormalement autour de son point d'équilibre avec poussées d'hyper et d'hypoglycémie, passages rapides et inattendus de l'une à l'autre. Le diagnostic en est difficile car les bilans glycémiques donnent des chiffres normaux, voire bas, n'attirant pas l'attention. Seule la pratique de glycémies échelonnées dans le cours de la journée ou mieux l'enregistrement glycémique nycthéral permettra de mettre en évidence les fluctuations.

2 - phase de diabète confirmé.

Ces troubles de la glycémie, aussi bien les premiers que les seconds, vont entraîner des sécrétions exagérées, d'ailleurs souvent à contre temps, d'Insuline.

En effet, à l'état normal, le pancréas ne dispense de l'Insuline que lorsqu'il est sollicité par les élévations le plus souvent post-prandiales du sucre plasmatique. Dans les cas présents, il devra être constamment à même de parer à tous ces changements brutaux de la glycémie. Il y a donc hypersécrétion d'Insuline entraînant une hyperactivité puis un épuisement des cellules bêta, c'est-à-dire un diabète authentique et ceci d'autant plus facilement si la structure chromosomique du sujet comporte une altération génétique concernant le métabolisme hydrocarboné.

UNE FORME PARTICULIERE DE DIABETE

LE DIABETE INSTABLE

Le problème de ces oscillations glycémiques nous conduit à aborder une forme clinique particulière de diabète : le Diabète instable.

Nous n'avons pas l'intention de décrire ici ce diabète. Des travaux récents, très intéressants et complets lui ont déjà été consacrés.

Rappelons toutefois brièvement que :

- le Diabète instable ou brittle diabetes des Anglo-Saxons se définit actuellement comme un diabète "qui donne lieu à des variations glycémiques importantes, amples, anarchiques et souvent sans périodicité définie" (-81-). C'est un diabète dans lequel existe un trouble fondamental du mode de régulation glycémique (-125-).

- il est l'apanage des sujets jeunes, enfants, surtout adolescents et adultes jeunes, atteints de diabète maigre cétosique, mais peut se rencontrer chez l'adulte après 50 ans.

- cinq signes d'ordre biologique le caractérisent :

- la grande variabilité de la glycémie,
- la fréquente tendance à la cétose,
- la variabilité des réactions glycémiques à l'apport hydro-carboné,
- la variabilité des besoins quotidiens en Insuline
- la variabilité de la sensibilité à l'Insuline.

Nous nous sommes attachés, au cours de notre travail, à l'étude des causes possibles de cette instabilité glycémique. Pour KISSEL, lorsqu'on a éliminé ce qu'il appelle les Faux Diabètes Instables (c'est-à-dire provoqués volontairement par le malade lui-même ou secondaires à un traitement mal adapté), il faut distinguer deux grands groupes de formes étiologiques :

- les Diabètes instables symptomatiques, c'est-à-dire survenant à la suite d'une affection organique : maladie intercurrente (tuberculose - cancer - traumatisme - intervention chirurgicale...), affection perturbant le métabolisme glucidique (troubles digestifs, lésion hépatique - lésion hypophysaire, thyroïdienne, diencéphalique).

- les Diabètes instables essentiels. "Chez les diabétiques instables, il existe plus une instabilité du diabétique ; il s'agit, comme le souligne ROYER, d'une instabilité humorale constitutionnelle. Ces sujets sont des émotifs et présentent une dystonie neurovégétative marquée". (KISSEL).

DIABETE ET DIENCEPHALE

DIABETE ET DIENCEPHALE

Nous voudrions insister sur le rôle souvent primordial que joue le diencéphale dans la pathogénie de tels diabètes instables. Nous avons vu quelle part il prenait dans la régulation glycémique. Une lésion à son niveau entraîne des troubles du métabolisme des hydrates de carbone, et les expérimentations citées à ce sujet montrent bien les inter-relations entre l'un et l'autre.

Sur le plan clinique, le diabète diencéphalique peut survenir :

- soit à la suite d'une lésion organique siégeant au niveau du centre hypothalamique, c'est-à-dire :

- à la suite d'un "traumatisme crânien" : nous entendrons par là aussi bien les lésions secondaires à un choc physique externe sur l'encéphale que les désordres anatomiques survenant à la suite de lésions vasculaires ou tumorales intra crâniennes.

- à la suite d'une encéphalite, d'une méningite, notamment d'une méningite basilaire.

- soit à la suite d'un trouble fonctionnel affectant les centres régulateurs hypothalamiques, ce trouble étant isolé ou induit par des excitations anormales venant du rhinencéphale, du noyau lenticulaire, du thalamus ou du néo-cortex.

- I -

LE DIABETE APRES TRAUMATISME CRANIEIN

Nous ne nous étendrons pas sur le Diabète sucré survenant après traumatisme crânien. Le plus souvent, il s'agit en fait de troubles passagers marqués par une glycosurie plus ou moins importante analogue à celle qu'il est classique de rencontrer au cours des accidents vasculaires cérébraux ou des néoformations intra-crâniennes.

Mais le diabète neurogène hypothalamique traumatique existe, soit par lésion hypophysaire, soit par lésion hypothalamique, soit mixte.

En voici 2 exemples :

BATHIERY-FROMENT (-132-) un acromégale ne présentant pas de trouble du métabolisme hydrocarboné est hypophysectomisé (adénome). Dans les jours qui suivent, il présente une glycosurie d'abord transitoire puis permanente allant jusqu'à 472 gr par 24 heures. Il est mis au régime puis à l'Insuline. 125 U./jour sont d'abord nécessaires pour obtenir l'aglycosurie mais, par la suite, les doses sont diminuées et même arrêtées complètement sans que le sucre apparaisse dans les urines et que la glycémie dépasse 1,20 gr. L'état diabétique n'a duré que quelques mois et le malade élargit son régime sans inconvénient. Il s'agit là d'une lésion vraisemblablement hypothalamique secondaire au traumatisme chirurgical, puisque la glande pituitaire venait d'être enlevée.

Un an plus tard, il présente un traumatisme au niveau de la région frontale gauche. Les troubles diabétiques réapparaissent, nécessitant à nouveau l'insulinothérapie (50 U./j.) mais momentanément puisque 4 mois plus tard on peut cesser les injections et revenir à un régime normal, et que l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale. On peut penser que le traumatisme crânien n'a fait que réveiller la même lésion cicatricielle chez ce malade désormais sensible.

La 2ème observation ne concerne par un traumatisme crânien, mais nous la rapportons là, car il y est décrit d'importantes lésions anatomiques.

MIROUZE-MOHASSEL (-112-) rapportent chez un sujet sans aucun antécédent diabétique l'apparition d'une hypoglycémie insulini-
que insensible aux injections répétées de sérum glucosé, avec
rigidité de décérébration, crises toniques postérieures, hypoten-
sion du L.C.R. et tracé E.E.G. à type de souffrance basale.

Ces troubles ne sont pas survenus à la suite d'un traumatisme
crânien. Il fut découvert à la nécropsie d'importantes lésions ana-
tomiques intracrâniennes : double engagement temporal et cérébel-
leux.

Il s'agit là d'un mécanisme physiopathologique tout-à-fait
original des troubles glycémiques qui doit attirer l'attention sur
les centres hypothalamiques.

Et nous pouvons conclure avec LE MELLETIER (-90-) que le
"diabète consécutif aux lésions du S.N.C. n'est pas la conséquence
d'un déficit isolé de la sécrétion insulinienne, ni de l'hyperfonction-
nement isolé de la surrénale ou de l'hypophyse mais au contraire
résulte d'une rupture d'équilibre entre le fonctionnement des glandes
endocrines hyperglycémiantes et hypoglycémiantes normalement har-
monisé par le système nerveux et surtout par les formations grises
de la région hypothalamique dont le rôle régulateur des fonctions mé-
taboliques apparaît actuellement des plus importants".

- II -

LE DIABETE APRES MENINGO-ENCEPHALITE

Beaucoup plus évocateurs sont les diabètes apparaissant au cours de méningo-encéphalites basilaires. Ils ont fait l'objet de nombreuses publications dont certaines très originales ont été recensées par LEBON dans son article sur le diabète hypothalamique (-86-).

Nous présentons ici deux observations : l'une recueillie dans la littérature, l'autre est la première de nos 4 observations personnelles faites dans le Service de Clinique Médicale A de la Faculté de Médecine de CLERMONT-FERRAND.

L'observation relatée par VERCEL (-158-) concerne un "curieux diabète. Il s'agit d'un homme de 30 ans, sans antécédents pathologiques chez lequel est survenu un syndrome épileptico-endocrinien secondaire à une arachnoïdite de la base irritant le plancher du 3e ventricule. Le Diabète constaté est plutôt "un trouble de la régulation glycémique" car "la principale caractéristique des troubles présentés réside dans leur variabilité. Ces variations de la glycémie sont difficiles à analyser, peu influencées par l'alimentation, le rythme nycthémeral, elles sont imprévisibles, les épreuves d'hyperglycémie et d'hypoglycémie provoquées le prouvent bien et donnent des résultats aberrants". En un mot, il s'agit de la forme type d'un diabète instable.

Enfin cette anarchie glycémique coexiste avec une comitialité de type centrencéphalique qui, tantôt reste limitée aux formations végétatives de la base du cerveau, tantôt les déborde pour embrasser tout le cortex et déclancher une crise comitiale généralisée.

"L'on peut avancer à titre d'hypothèse pathogénique que les variations glycémiques sont la manifestation de crises centrencéphaliques localisées à expression purement végétative" ; en effet le traitement anti-comitial (Gardénal + Sedantofnal), cependant qu'il fait disparaître les crises et normalise le tracé E.E.G., réduit considérablement les variations de la glycémie dont les chiffres extrêmes antérieurement de 0,40 - 3,10 ou 0,50 - 2,45 passent à 0,70 - 1,40 ou 0,95 - 1,50, avec disparition de la glycosurie.

1re OBSERVATION PERSONNELLE : Mme PO... Adèle 65ans

Antécédents

Aucun antécédent pathologique.

Histoire de la maladie.

- Début mai 1962, découverte d'un diabète équilibré par 1 comprimé de Glucidoral par jour. Nous ne possédons aucun document sur les résultats biologiques des bilans diabétiques de cette époque.
- Fin juin 1962, apparition d'un état fébrile trainant avec lombalgies, pris au début pour une affection rénale infectieuse. Un traitement antibiotique est entrepris (Tifomycine-Kanamycine) sans aucun effet. Progressivement, la malade change de caractère, devient plus irritable.

Le 26 juillet 1962, elle fait un coma brutal, avec hyper-tonie, hyper-réflexivité, sans signe de localisation, sans signe de Babinski, étiqueté coma hypoglycémique. Effectivement, elle en sort rapidement après administration I. V. de 150 gr. de sérum glucosé.

Le soir même la température monte à 39°4 et l'on constate un syndrome méningé : raideur de la nuque, attitude en chien de fusil, vomissements, légère photophobie et douleurs lombaires

+++

La malade est alors hospitalisée.

Le 27 juillet 1962, à son admission.

- La malade présente une obnubilation marquée, un syndrome méningé net, une température à 38°9. L'examen somatique est normal (cœur-poumons-ORL-digestif). La TA est à 13/8.

- Examens demandés :

N.F. : Hb : 70 %

G.R. : 3.650.000

G.B. : 11.600

Neutrophiles : 85 %

Eosinophiles : 1

Lymphocytes : 12

Monocytes : 3

V.S. : 82 mm/1 heure.

Urée : 0,21

Cholestérol : 2,20

Bilan diabétique : Glycémie : 2,43

R.A. : 40 volumes

Glycosurie : 32 gr. °/°.

Acétonurie : ++

Electroencéphalogramme : tracé extrêmement perturbé avec signe de souffrance basale. Il peut s'agir d'un syndrome encéphalitique.

P.L. : 41 éléments blancs (70 % Polynucléaires)

12 hématies

Protéines : 1, 22

Glucose : 1, 33

Chlorures : quantité de LCR insuffisante

Bactériologie négative.

- Un tel bilan évoque au départ une méningo-encéphalite aigue infectieuse et un traitement antibiotique est entrepris : Pénicilline (5 millions) + Terramycine (1 gr.) + 50 mgr. d'hydrocortisone.

D'autre part, le diabète est équilibré avec 30 Unités d'Insuline par jour et un régime de 150 gr. d'H.C. par jour.

Evolution de la maladie dans le Service.

Le traitement par Pénicilline - Terramycine est poursuivi jusqu'au 13 août.

Pendant cette période, la température revient à la normale (le 30 juillet, elle est revenue à 37°) mais subit encore quelques oscillations avec poussées vespérales à 37°6, 38°.

Par contre, l'état de confusion persiste toujours, de même que les lombalgies et l'anorexie.

Le diabète tend à s'aggraver et l'on devra monter la dose d'insuline à 40 puis 50 Unités par jour.

	Glycémie	R.A.	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie 24h	Ac	Insuline
28 juill.	2.90 gr.	32 Vol	12 gr.	1200 cc.	14 gr.	++	30 U.
30 "	3.50	71	28	1100	28 gr.	0	40 U.
3 août	3.30	56	20	800	16 gr.	0	"
6 août	2,82	76	20	1500	30 gr.	0	50 U.
11 "	1,46	74	10	800	8 gr.	0	"
13 "	1,32	68	10	1100	10 gr.	0	"

Le 13 août, une P.L. de contrôle est faite :

Elle montre un liquide xanthochromique contenant :
 730 éléments (75 %) de lymphocytes)
 50 hématies
 Protéines : 8,30
 Glucose : 0,75
 Chlorures : 6,20
 Bactériologie négative. Recherche de BK et
 culture négatives.

Le même jour, un examen du F.O. montre des papilles
 normales, des modifications rétiniennes banales pour
 l'âge, sans tubercules choroidiens.
 C.V. = ni amputation, ni rétrécissement.
 Radio du crâne : impressions vasculaires
 Selle turcique : normale
 Apophyses clinoides intactes.

L'absence de réaction au traitement antibiotique instauré,
 l'apparition de lymphocytes dans le LCR et la baisse des
 chlorures font envisager le diagnostic de méningite tubercu-
 leuse. La malade est mise au traitement spécifique triple
 associé : Rimifon : 900 mgr., Streptomycine : 2 gr., PAS :
 15 gr. en IV.

Sous l'effet du traitement, la température revient définitive-
 ment à la normale, l'état général de la malade s'améliore,
 les signes méningés et les troubles psychiques s'estompent.

Parallèlement, les PL répétées montrent une norma-
 lisation de la formule :

	ELEMENTS	HEMATIES	PROTEINES	SUCRE	CHLOR.
13 août	30 (80% lympho).	6	2,44	0,68	6,37
27 "	5	30	2,08	1,10	6,96
5 sept.	1	65	1,36	0,94	6,90
19 "	2	12	1,72	1,48	6,87
24 Oct.	3		1,44	0,90	6,73

Parallèlement à l'amélioration clinique et biologique de la méningite, on constate une amélioration des bilans diabétiques successifs, la malade étant mise le 2 septembre à 30 Unités d'Insuline Mixte Novo.

Il est important de noter que si la malade avait le régime standard du Service (régime équilibré à 180 gr. d'H.C.), il nous était absolument impossible de contrôler les apports extérieurs (sous forme en général de sucreries et de petits gâteaux) que la malade recevait de sa famille lors des visites.

	Glycémie	R.A.	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie 24h	AC	Insuline
17 août	1,84 gr.	56 vol.	24 gr.	1000 cc.	24 gr.	0	50 U. I.O.
24 "	1,42	47	10	1200	12 gr.	0	"
27 "	1,74	39	0	1000	0	0	"
31 "	2,28	51	0	800	0	0	"
3 sept.	1,66	41	traces	1000	0	0	30 U. IHN
10 "	2,34	31	2 gr	1100	2 gr.	0	"
17 "	2,10	54	2	800	1 gr.	0	"
24 "	2,04	37	0	900	0	0	"
1 oct	1,82	47	0	600	0	0	"
8 "	2,02	47	0	1000	0	0	"
15 "	1,40	30	0	1100	0	0	"
22 "	1,34	46	0	900	0	0	"
30 "	1,30	53	0	900	0	0	"
5 nov.	1,27	52	0	1100	0	0	"

Devant l'amélioration, on relâche l'intensité du traitement.

Streptomycine : 1gr. à partir du 8 septembre, puis 1 gr. 2 fois par semaine à partir du 25 octobre.

PAS : 20 gr. per os, traitement arrêté le 26 décembre.

La malade est levée pour la première fois le 15 novembre.

Ainsi, l'évolution se fait progressivement vers la guérison.

Le diabète est parfaitement équilibré :

	Glycémie	RA	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie 24 h	Ac	Insuline
12 Nov.	1.18 gr.	34 vol.	0 gr.	750 cc	0 gr.	0	30 U Mi.No.
19 "	1.62	38	0	1400	0	0	"
26 "	0.94	47	0	1000	0	0	"
3 Déc.	1.25	37	0	700	0	0	"
4 "	1.41 (demandé en urgence)			-	-	-	"
10 "	1.21	52	0	900	0	0	"

Cependant, vers les premiers jours de décembre, la malade présente un certain degré de confusion, avec vertiges. L'examen somatique est rigoureusement normal. De même les examens para-cliniques pratiqués à cette époque :

- P.L. : 1 élément
Protéines : 1,29
Glucose : 0,52
Chlorures : 7,25
- E.E.G. : rythme de base restant un peu lent, mais tracé dans l'ensemble considérablement amélioré.
- Examen cochléaire et vestibulaire normal.
- Pas d'hypoglycémie nette.

Cet état confusionnel, dont l'étiologie précise n'est pas reconnue, régresse en une huitaine de jours.

La malade peut alors sortir du Service le 22 décembre 1962.

Son état général est bon - pas de température - pas de confusion - aucune séquelle neurologique.

Derniers bilans :

P.L. : 2 éléments

Protéines : 1,04

Glucose : 0,82

Chlorures : 7,25

Glycémie : 0,94

R.A. : 49 volumes

Diurèse : 1,100 litre (ni sucre, ni acétone)

Son traitement à poursuivre chez elle associe : Rimifon

150, 6 comprimés et Insuline Mixte Novo : 25 U.

Evolution après la sortie du Service.

La malade abandonne très rapidement d'elle-même le régime diabétique, mais elle continue son Rimifon et ses injections d'Insuline.

La convalescence suit son cours normal, mais elle est marquée au bout de huit jours par la survenue de malaises de type hypoglycémique intenses, cependant sans coma, confirmés par une glycémie basse. L'insuline est alors totalement arrêtée.

Par la suite, la consolidation sera excellente, en particulier sur le plan diabétique comme le montrent les bilans :

	Glycémie	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie/j.	Ac
3 Janv. 1963	1.16 gr.	0 gr.	1200 cc.	0 gr.	0
16 " "	1.03	0	1100	0	0
14 Nov. "	1.49	0	1500	0	0
17 Janv. 1964	1.32	0	1200	0	0
9 Avril 1964	1.21	0	1100	0	0

Commentaires

En résumé, il s'agit d'une malade qui a présenté un Diabète léger, car équilibré à peu de frais, et contemporain de celui-ci, un syndrome méningé assez bâtarde puisqu'il évoqua au début le diagnostic d'affection rénale. Tandis que se poursuit l'évolution torpide du syndrome méningé, on assiste à l'aggravation du Diabète dont le premier signe de sévérité est, très paradoxalement, notons le, une poussée hypoglycémique. Pendant toute la période d'état de l'affection méningée, le Diabète nécessitera des posologies assez élevées d'Insuline, mais il sera équilibré de plus en plus parfaitement avec des doses décroissantes d'Insuline au fur et à mesure de l'amélioration clinique et biologique de la Méningite tuberculeuse. Depuis sa guérison, la malade ne présente pratiquement aucune manifestation diabétique : elle n'a ni Insuline, ni même de Sulfamide hypoglycémiant ; son régime est normal, souvent même hyperglucidique.

On peut donc considérer ici que cette méningite de type basilaire a entraîné un Diabète par suite des phénomènes d'inflammation locaux retentissant sur la région hypothalamo-hypophysaire, tout étant rentré dans l'ordre avec la disparition des lésions méningées.

- III -

LES DIABETES PAR TROUBLE FONCTIONNEL HYPOTHALAMIQUE

Nous abordons ici toute une catégorie de Diabète où l'origine soit diencéphalique, soit corticodiencéphalique paraît indéniable mais non vérifiable. En effet, on n'y retrouve pas de lésions anatomiques patentes car il s'agit d'un dysfonctionnement que nos techniques d'investigations paracliniques actuelles ne peuvent authentifier.

Nous grouperons donc dans ce chapitre 3 types de diabètes :

- les Diabètes émotionnels
- les Diabètes survenant aux étapes principales de la vie génitale
- les Diabètes instables essentiels.

A) - LES DIABETES EMOTIONNELS

Les travaux de CANNON, RANSON et MAGOUN, HESS (chez le chat), ECTORS (chez le singe), BROBECK et INGRAM (chez le chat et le rat). FOERSTER et GAGEL, GRINKER et SEROTA (chez l'homme) amènent à considérer l'hypothalamus comme le centre des réactions psychoaffectives. Les effets des expériences de stimulation et de lésion de l'hypothalamus se rapprochent de ceux que les mêmes agressions créent au niveau du rhinencéphale (avec lequel existent de nombreuses interconnexions) et au niveau de l'écorce fronto-orbitaire (qui représente l'aire corticale d'associations cortico-corticales avec les aires effectrices et réceptrices et cortico-sous-corticales). On conçoit alors que des émotions intenses puissent entraîner un dérèglement diencéphalique et, par là, déclencher un Diabète.

Ils se produisent à la suite de chocs émotionnels importants. FELIX rapporte (-50-) 3 cas de Diabètes apparus subitement chez des Militaires à la suite d'un spectacle d'horreur, d'un ensevelissement par bombe, d'une embus-

cade. CAMELIN cite (-33-) le cas de 2 soeurs ayant fait simultanément un Diabète dans les jours qui ont suivi leur arrestation et une incarcération de 3 jours au moment de la Libération.

Ils peuvent s'extérioriser d'emblée par l'apparition d'un coma dans les jours qui suivent l'incident initial ; le plus souvent il s'agit de troubles de la glycorégulation décelables par les épreuves d'hyperglycémie provoquée (CAMELIN - 32 -), et marqués cliniquement par un amaigrissement, des signes psychiques et une asthénie globale considérable.

2e OBSERVATION PERSONNELLE : Mme AL... 28 ans

Antécédents familiaux.

Mère vivante, 60 ans, en bonne santé.

Trois soeurs, en bonne santé.

Pas de cas de diabète dans la famille.

Père décédé en février 1962 en bonne santé : suicide par pendaison sans motif apparent. Aucun cas analogue dans la famille, et on ne retrouve aucun antécédent de troubles d'ordre neuro-psychiatrique.

Antécédents personnels.

Maladies de l'enfance - angines fréquentes - diphtérie commune à 9 ans.

Appendicectomie à 16 ans.

Premières règles à 13 ans - bien réglée - petit syndrome pré-menstruel - mariée en 1952 - pas d'enfant.

Terrain neurotonique : très gaie, exubérante, très active, très émotive, facilement inquiète. A consulté souvent pour des palpitations pendant son jeune âge et la période pubertaire.

Histoire de la maladie

A toujours beaucoup aimé les sucreries (pâtisseries, boissons très sucrées) dont elle faisait une grande consommation.

En février 1962, très gros choc émotif lors du suicide totalement imprévisible de son père.

A cette époque, au cours d'un examen des urines avant vaccination anti-variolique, on découvre du sucre en quantité notable ; une glycémie est demandée : 1 gr. Elle pèse alors 52 kgs.

Pendant les six mois qui suivent ce drame familial, la malade très traumatisée, perd en partie le sommeil et maigrit de 6 kgs.

En juin et en octobre 1962, sont pratiqués des examens sanguins et des urines : glycémie = 1 gr., pas de glycosurie.

Puis la malade retrouve son équilibre psychique, et revient spontanément à son poids initial.

Au mois d'août 1962, elle commence à préparer un examen d'aide-soignante qu'elle doit subir en juillet 1963. Pendant toute cette période de préparation et surtout pendant les derniers mois, elle travaillera beaucoup (travail intellectuel).

En juin, juillet 1963, elle est très émotionnée, perd totalement le sommeil, recommence à maigrir, mais refuse de se laisser pratiquer des recherches de sucre dans les urines de peur du résultat.

Apparition à cette époque d'un prurit vaginal avec dyspareunie.

En juillet, elle passe son examen avec succès, retrouve le sommeil, mais continue à maigrir. Elle consomme toujours beaucoup de sucreries.

En septembre, apparition pour la première fois d'une polydipsie.

En Octobre 1963, elle se décide à un bilan diabétique : glycémie = 2,20 gr. Sucre et acétone en quantité notable dans les urines.

Elle est alors hospitalisée une première fois dans le Service le 4 octobre.

Lors de la première hospitalisation du 4 au 14 Octobre

Sujet maigre (poids : 43 kg. pour 1,57 m), apyrétique ; pas d'anémie - langue saburrale - abdomen météorisé - flatulence - pas d'hépatosplénomégalie - pas de trouble mictionnel - fosses lombaires indolores - examen pulmonaire clinique et radiologique normal - réflexes ostéo-tendineux vifs - coeur régulier non rapide ECG normal - examen gynécologique normal - examen ophtalmologique : champ visuel, acuité et fond d'oeil : normaux.

N.F. : Hb : 82 %

G.R. : 4.850.000

G.B. : 5.300

N : 47 %

L. : 48 %

M. : 4 % 1 cellule plasmocytaire

V.S. : 4 mm/1 heure

Urée : 0,38

Protides : 96 gr.

Taux de prothrombine : 76 %

Tests de floculation : réactions négatives.

Cholestérol : 1,94 (cholestérol total)

Cyto-bactériologie urinaire : assez nombreux leucocytes, bactériologie négative.

Sur le plan diabétique :

Hyperglycémie provoquée		Hypoglycémie au Diabnèse		Hypoglycémie à l'insuline	
A jeun	: 1.96 gr.	A jeun	: 1.87 gr	A jeun	: 1.87 gr.
Après 30 mn	: 2.52	Après 15 mn	: 1.90	Après 15 mn	: 1.36
60 mn	: 3	30 mn	: 1.81	30 mn	: 0.94
1 h 30 mn	: 3.30	45 mn	: 1.86	45 mn	: 0.89
2 h	: 3.66	1 h	: 1.73	1 h	: 0.74
2 h 30 mn	: 3.60	2 h 30 mn	: 1.38	2 h	: 1.07

La malade est mise dès son entrée à l'association Orténal + Réserpine, avec un régime de 180 gr. d'HC.

	Glycémie	R.A.	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie par jour.	Ac.	
4 oct.	1.96 gr.	38 vol		1400 cc.			Orténal 1,5 C
6 "	2.26	39	62 gr.	1700	105 gr	+	Réserpine 1 mg
7 "	2.04	41	28	1500	42 gr		d°
8 "	3.70	28		2000			d°
9 "	1.87		60	1500	90 gr		Orténal 1 C
10 "	2.02	31	50	1900	95 gr		Réserpine 1 mg
11 "	1.87						d°
12 "	1.82	40	54	900	49 gr		Orténal 1 C.
14 "	1.96	26	46	1500	69 gr		Réserpine 1/2
							d°
							d°

Pendant son séjour dans le Service, on note une disparition de la soif. Le poids reste stable.

La malade sort du Service avec le régime de 180 gr. d'H.C. et 1 comprimé d'Orténal + 1/2 mg. de Réserpine.

Par la suite, pendant deux mois, avec ce traitement, le poids reste stable, on ne note ni asthénie, ni polyphagie, ni polydipsie. La malade recherche l'Acétone dans ses urines et non le sucre, persuadée que de toute façon elle a une glycosurie : il n'y a pas d'acétonurie.

En décembre, apparition d'une acétonurie ++, avec asthénie modérée et amaigrissement de 2 kg. (41 contre 43).

Un bilan diabétique pratiqué le 18 décembre montre :

Glycémie : 2,15 - Glycosurie/L : 67 - Diurèse : 1780 cc - Glycosurie/24h 120 gr - Acétone : ++

Elle refuse d'abord l'insulinothérapie proposée par son médecin traitant, puis se laisse finalement convaincre et revient dans le Service le 6 janvier 1964.

Lors de la deuxième hospitalisation du 6 janvier au 17 février.

L'examen clinique est superposable à celui pratiqué en Octobre : aucune complication du diabète n'est apparue. La malade est légèrement asthénique, un peu plus pâle et amaigrie. TA : 13/9

N.F. : Hb : 77 %

G.R. : 4.200.000

G.B. 5.300

N. : 58 %

B. : 1 %

L. : 38 %

M. : 3 %

V.S. : 6 mm/ 1 heure.

Urée : 0,30

Protides : 63 Gr.

Taux de prothrombine : 62 %

Tests de floculation : réactions négatives.

Cholestérol : 1,90 (cholestérol total).

Cyto-bactériologie urinaire : quelques leucocytes, bactériologie négative.

Débit-minute : 35.000 leucocytes

40.000 hématies

pas de cylindres.

Rapport de Cottet : 1,1

Par ailleurs :

Examen ophtalmologique : acuité et fond d'oeil normaux.

Cliché pulmonaire : normal.

Radiographie du crâne : normale (selle turque en particulier)

Sur le plan diabétique :

Hyperglycémie provoquée	
A jeun	: 1.98 gr.
Après 30 mn	: 3.06
60 mn	: 4.35
1h 30 mn	: 4.92
2 h	: 4.80
2h 30 mn	: -
3 h	: 4.59

La malade est mise dès son entrée à l'association Orténal + Réserpine avec un régime de 200 gr. d'HC. Le 16 janvier on ajoute de l'Insuline sous forme retard.

	Glycémie	R.A.	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie par jour	AC	Orténal Réserpine	
7 janv.	1,93 gr.	28 vol.					1C	0,5 mgr.
8 "	2	31	42 gr.	2000 cc	84 gr	++	"	"
9 "	2,26	32	72	2000	144	+	"	"
10 "	1,95	27	70	2000	140	++	"	"
13 "	1,98	37	62	2500	155	++	"	"
16 "	2,08	47	68	2500	170	++	"	" 10 U IMN
17 "	1,62	47	42	1500	63	+	"	" "
18 "	2,46	48	48	3100	149	0	"	" "
19 " 7h	2,28	36		2200			"	" "
20 " 7h	2,82	34	56	2500	140	0	"	" "
17h	2,90							
21.1 7h.	2,40 gr							15 U IMN
11h	0,80							"
14h	1,50							
18h	3,54							
20h	4,20							
27 Janv.	2,34	23 vol.	48 gr.	2000cc	96 gr.	0	" 1 mg	"
30 "	1,80	45	52	2000	104	0	"	" 20 U IMN
3 fév.	1,13	36	10	1100	11	0	" Librium "	1e 29.1.64
5 " 11h	0,90						"	" "
6 "	0,56	40	24	1200	28,8	0	"	" "
7 " 7h	1,32	40	6	1600	9,6	0	"	" 15 U IMN
11 h	0,75							
10 "	1,46	49	6	1850	10,9	0	"	" "
13 "	1,60	40	2	2000	4	0	"	" "
17 "	1,32	37	4	1750	7	0	"	" "

Au cours de ce séjour, on note une évolution en plusieurs étapes :

- 1°) - au départ, la malade n'a que des sédatifs. Elle présente une glycosurie et une acétonurie importantes qu'elle supporte d'ailleurs fort bien .
- 2°) - on doit la mettre à l'Insuline ; on commence par 10 Unités d'Insuline Mixte Novo qui ne semblent pas suffisantes, de même que 15 Unités.
- 3°) - on augmente alors l'Insuline à 20 Unités, mais apparaissent des malaises hypoglycémiques en fin de matinée et dans la nuit qui obligent à revenir à une dose plus faible : 15 Unités.

Cette dose paraît équilibrer parfaitement la malade qui cependant éprouve une sensation de faim en fin de matinée.

La malade reprendra du poids régulièrement pendant son séjour mais modérément :

elle passe de 41 kg. le 6 janvier à 45 à sa sortie.

Dans l'ensemble, bon appétit, pas de sensation exagérée de soif, pas d'asthénie.

Par contre, elle présente de fréquents accès dépressifs avec passages rapides des rires aux larmes ; insomnies fréquentes.

Tous ces troubles disparaîtront avec la prise d'un comprimé de Librium le soir.

Evolution depuis le 17 février.

Sur le plan général, rien à signaler.

Sur le plan diabétique.:

	Glycémie	Glycosurie/j.	Ac.	Poids	Insuline
26 février	1,60 gr.			46 kg	15 U.I.M.N.
11 mars	1,80	30 gr.	0	48	d°
23 "	1,80			50	d°
9 avril	1,60			51	20 U.I.M.N.
14 mai	1,40	8 gr.	0	52	d°
17 juin	1,29			52	d°
16 juillet	0,99			52	d°
22 septem.	1,41			52	d°

Le régime diabétique est fixé à 200 gr. d'hydrates de carbone par jour.

Le traitement complémentaire associé : Le matin : 1/2 C. d'Orténal + 1 C. de Résérpine à 1 mgr.

Le soir : 1 C. de Librium.

Commentaires :

La série de traumatismes psychiques subis par cette malade semble avoir joué un rôle prépondérant. En effet, peu de temps après le premier choc émotif que lui a occasionné le suicide de son père, on note une glycosurie ++ lors d'un examen systématique. Cet examen ne sera pas renouvelé d'une part parce que la malade s'y oppose (ce point témoignant d'ailleurs de son anxiété devant la maladie), d'autre part parce que les glycémies à jeun seules pratiquées sont normales ; il est très vraisemblable que, pendant les mois où la malade perdait le sommeil et maigrissait, la glycémie présentait des oscillations qui n'auraient été reconnues que par des prises de sang échelonnées sur les 24 heures ou un enregistrement glycémique continu. Il est certain, en tous cas, que le diabète a présenté une poussée évolutive pendant la période de préparation de l'examen qu'avait à affronter la malade : en témoignent l'amaigrissement, le prurit vaginal, la polydipsie et enfin les résultats du bilan diabétique pratiqué en Octobre.

L'instabilité neuropsychique de cette malade nous est apparue pleinement au cours de son deuxième séjour dans le Service : elle ne voulait pas débiter ce traitement insulinaire qu'elle savait devoir être définitif, elle s'inquiétait grandement de son amaigrissement et de sa fatigabilité, avait des insomnies fréquentes, passait très rapidement du rire aux larmes. Tout s'est amélioré dès que la malade a été mise à l'Insuline, à dose d'ailleurs faible, puisque la posologie de 20 U. d'I. M. N. par jour entraînait des malaises d'hypoglycémie.

B) - LES DIABETES SURVENANT AUX ETAPES PRINCIPALES DE LA VIE GENITALE

Il est fréquent de voir s'installer un Diabète pendant les périodes de la vie où l'organisme subit d'importants remaniements et où les diverses fonctions endocriniennes se trouvent bouleversées : la puberté, la grossesse, la ménopause.

La responsabilité des hormones dans la genèse de tels Diabètes est importante : la puberté est en rapport avec une imprégnation massive de l'organisme par les hormones gonadotropes à une époque où la croissance est sous l'influence de la sécrétion de STH ; la grossesse s'accompagne d'une hypersécrétion d'hormones cortico-surréaliennes hyperglycémiantes.

Mais si nous considérons que le primum novens de ces modifications est d'encéphalique, alors pourrions-nous expliquer l'apparition de certains diabètes où l'insuffisance insulinaire par épuisement des cellules bêta n'est pas seule en cause.

Voici à ce sujet notre :

3e OBSERVATION PERSONNELLE : Mme PI... 23 ans.

Antécédents familiaux.

Mère diabétique depuis 12 ans. Actuellement en vie, âgée de 51 ans. Diabète instable. 1 coma en Novembre 1961. Actuellement équilibrée avec 28 U. d'Insuline Mixte Novo et un régime de 180 g. d'H. de C.

Grand'mère paternelle asthmatique.

Père asthmatique de longue date. Asthme paroxystique à poussées hivernales.

Antécédents personnels.

A 8 ans fracture du bassin.

En 1962 hygroma du genou droit.

A 13 ans premières règles - depuis réglée normalement.

Il s'agit d'une personne très active et "nerveuse". Elle se met en colère facilement. Dort bien la nuit . Peu émotive.

Histoire du diabète.

Découverte pratiquement immédiate de son diabète devant les signes suivants : polydipsie sans polyurie, somnolence. Elle constate après une dizaine de jours une glycosurie en utilisant les Clinittests de sa mère (février 1962).

Causes pouvant avoir engendré le diabète :

- lorsque le diabète apparaît, le sujet est en parfaite santé,
- en fin novembre 1961, elle a une grosse frayeur à la vue de sa mère dans le coma,

- en janvier 1962, elle fait la connaissance de son mari.

Lors de la découverte de son diabète, elle pèse 51 kgs
(taille 1,55 m).

Le diabète est traité :

- par Diaperos, arrêté au bout de 5 jours (allergie cutanée : urticaire généralisé).
- puis Glucophage (2 C. par jour) et un régime de 100 gr d'H. de C.

De février 1962 à mai 1963, le diabète est équilibré de façon satisfaisante :

- glycémie de l'ordre de 1,80 gr.
 - diurèse fixe : 1 litre avec glycosurie de l'ordre de 8 gr/litre
- Acétonurie nulle.

Histoire de la maladie.

- en mai 1963, elle est enceinte de 5 mois
Son diabète tend à se déséquilibrer :
glycémie de l'ordre de 1,30 gr.
diurèse de l'ordre de 1 litre avec :
Glycosurie : 20 gr./litre
Acétonurie +
++

Le 1er mai, elle est mise à l'Insuline dont la dose est fixée à 15 U. d'Insuline Mixte Novo.

- Les deux derniers mois de la grossesse :
oedèmes ++ des membres inférieurs
traces d'albumine dans les urines
troubles digestifs (vomit après chaque repas) pas d'H. T. A.
Le diabète reste bien équilibré avec les mêmes doses d'Insuline.
- Accouchement au 8e mois par césarienne le 8 août 1963.
Met au monde une fille en bonne santé.
L'intervention se passe sans incidents.
Les suites opératoires sont normales.
- Après l'accouchement :
Le 9e jour, apparition de vomissements et coma hyperglycémique (glycémie : 7 gr.). Sort du coma le lendemain. Reste sous perfusions pendant 2 jours.
Persistance de la polyurie ++ polydipsie ++ vertige.
Le 15e jour, elle retombe dans le coma et est hospitalisée dans le Service (le 23 août 1963).

Le 23 août à son admission.

- Etat de précoma diabétique

- conscience limite
- déshydratation extra-cellulaire avec pli cutané ++
- vomissements et dyspnée
- tachycardie à 120 - collapsus cardio-vasculaire
- appareils pulmonaire et génital : RAS
- pas de température
- 1er bilan : glycémie : 3,29
R.A. : 5 volumes
Glycosurie : 20 gr/litre
Acétonurie : +++
- la malade est dénudée, une sonde vésicale est mise en place.

Le premier jour la malade reçoit :

- 3 litres de perfusions, sous forme de sérums bicarbonatés hypertoniques, salés et glucosés isotoniques alternés.
 - 200 U. d'Insuline ordinaire en I. V.
- Au bout de 6 heures, elle est complètement sortie de son coma.

Evolution du 24 au 28 août.

- Sur le plan diabétique

cependant les bilans restent perturbés et la rééquilibration hydroélectrolytique et insulinique doit être adaptée aux bilans faits toutes les heures.

- l'insuline ordinaire est administrée en IV
 - le total des perfusions est de l'ordre de 4 litres par 24 heures.
 - la malade est réalimentée dès le 24 août (1 litre de boissons et 150 gr. d'H.C.).
- Pendant cette période
- . le pouls s'est ralenti (80), la TA est remontée et se maintient à 13.
 - . apparition à cette période
d'un érythème important étendu à tout le dos et les fesses, avec apparition de points de folliculite,
d'une lymphangite de la jambe droite en regard de la dénudation.

	Glycémie	R.A.	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie par jour	Ac.	Insuline
24 août	3,68 gr	30 vol.	24 gr.	5000cc.	120 g.	++	240 U.I.O.
25 "	5,88	31	-	5000	-	+++	160 U.
26 "	3,96	29	72	4000	288	+++	100 U.
28 "	6,40	5	46	4750	218	+++	340 U.
29 "	4,16	20	22	5000	110	+++	380 U.

Evolution du 29 août au 8 septembre.

- Sur le plan diabétique.

la conduite thérapeutique est la même : le sucre et l'acétone sont recherchés sur les urines recueillies toutes les heures et l'Insuline est administrée en fonction des résultats.

- Pendant cette période

- le 29 août, première poussée de température coïncidant avec l'apparition de furoncles multiples sur le dos et les fesses.

Administration de PYOSTACINE, 6 comprimés par jour jusqu'au 7 septembre.

- le 2 septembre, retour de la température à la normale, mais persistance de la furonculose avec apparition d'éléments nouveaux.

Association à la Pyostacine de 3 gr. de FLABELLINE par jour pendant 4 jours.

- le 9 septembre, l'infection cutanée est guérie. La malade est apyrétique, les antibiotiques sont arrêtés.

	Glycémie	R.A.	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie par jour.	Ac.	Insuline
29 août	4,16 gr	20 vol.	22 gr.	5000 cc	110 gr.	+++	380 U.
30 "	4,80	22	62	5500	341	+++	490 U.
31 "	4,32	34	12	4000	48	++	560 U.
1er sept	-	-	8	3000	24	trac.	380 U.
2 "	3,56	55	5	4000	20	0	250 U.
3 "	2	49	5	4500	22,5	0	230 U.
4 "	4,80	47	14	4400	62	0	220 U.
5 "	3,20	45	20	4000	80	0	220 U.
6 "	1,92	38	7,5	3500	26	0	140 U.
7 "	-	-	5	2200	11	0	120 U.
8 "	-	-	5	2780	14	0	180 U.

Evolution du 9 au 19 septembre.

- Sur le plan diabétique
 - la recherche du sucre et de l'acétone dans les urines est poursuivie toutes les 2 heures.
 - . les perfusions sont interrompues
 - . l'alimentation est orale, équilibrée, contenant 150 gr. d'H.C.
 - . l'insuline est administrée par voie SC en 4 injections (8-12-16 et 24 heures), mais on devra revenir à l'injection toutes les 2 heures.
- Pendant cette période
 - . 2° poussée fébrile coïncidant avec la constitution d'une PAD du membre inférieur gauche, s'étendant malgré le traitement anticoagulant aussitôt entrepris et aboutissant à une infiltration considérable de tout le membre inférieur gauche jusqu'à la crête iliaque.

Les douleurs +++ nécessitent l'administration momentanée d'anti-inflammatoires (PHENYLBUTAZONE) pendant 5 jours et d'antalgiques.

Cependant l'hypocoagulabilité est maintenue constante à 20 %.

	Glycémie	R.A.	Glycosurie o/oo	Diurèse	Glycosurie par jour	Ac.	Insuline
9 sept	3,54 gr.	36 vol.	10 gr.	2150 cc.	21 gr.	0	180 U. (SC)
10 "	2,84	27	34	2000	68	0	150 U. (SC)
11 "	-	-	16	3000	48	0	150 U. (SC)
12 "	4,35	25	58	3700	214	++	170 U. (SC)
13 "	-	-	25	2000	50	+++	100 U. (SC) + 150 U.
14 "	-	-	30	1800	54	trac.	300 U. (IV)
15 "	-	-	20	3000	60	0	320 U. (IV)
16 "	3,96	37	38	4000	152	0	120 U. (SC) + 150 IV
17 "	4,44	23	38	3000	144	+	200 U. (SC)
18 "	4,80	36	46	2400	110	+	160 U. (SC)
19 "	4,44		34	5000	170	+++	200 U. (SC)

Evolution du 20 septembre au 8 octobre.

- Sur le plan diabétique
 - . les perfusions sont reprises comprenant :
 - 500 cc de sérum bicarbonaté hypertonique
 - 1 litre de sérum glucosé
 - . l'alimentation orale est inchangée (150 gr. d'H.C.)
 - . l'administration d'Insuline comprend :
 - 1 injection d'Insuline Mixte Novo à 8 heures

5 injections d'Insuline Ordinaire
en SC à 7 - 11 - 17 h.
en IV à 10 - 16 heures

- Pendant cette période

Malgré un taux correct de prothrombine, maintenu
à 20 % avec 1 comprimé de Pindione par jour,
apparition le 21 septembre d'une 3e poussée fé-
brile avec PAD de la jambe droite. Adminis-
tration de 6 comprimés de TETRACYNE
OLEANDOMYCINE par jour .

régression lente des phénomènes thrombo-em-
boliques bilatéraux à partir du 1er octobre.

La température reste cependant oscillante
entre 37°9 et 38°4.

le taux de prothrombine est maintenu aux alen-
tours de 29 %.

- L'évolution des bilans est la suivante :

	Glycémie	R.A.	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie par jour	Ac	Insuline	U.I.O
20 sept.	4.62 gr.	10 vol.	32 gr.	2500 cc	80 gr.	++++	20 U.I.M.N.	+ 180
21 "	4.89	25	50	3000	150	++++	30 "	+ 200
22 "	4.29	34	"	3500	"	++++	30 "	+ 200
23 "	4.68	10	48	5500	264	++++	40 "	+ 280
24 "	-	-	"	"	"	-	40 "	+ 280
25 "	4.20	31	44	3500	154	++++	40 "	+ 280
26 "	3.66	27	24	4000	96	+++	40 "	+ 280
27 "	4.53	53	14	4000	56	+++	40 "	+ 280
28 "	4.41	39	34	4000	136	+++	40 "	+ 280
29 "	3.80	41	28	6000	168	++	60 "	+ 280
30 "	4.80	43	34	5200	177	++	60 "	+ 280
1er Oct.	4.74	30	"	5000	"	0	60 "	+ 280
2 "	4.77	34	26	8000	160	trac.	60 "	+ 280
3 "	5.22	46	32	4800	153	"	60 "	+ 280
4 "	4.92	48	26	4250	110	0	60 "	+ 280
5 "	5.04	36	24	7250	174	0	60 "	+ 280
6 "	3.86	29	"	7000	"	0	60 "	+ 280
7 "	4.80	"	28	6300	170	0	60 "	+ 280
8 "	5.31	26	22	8250	137	0	60 "	+ 320
9 "	4.35	"	30	6000	180	0	60 "	+ 320

Evolution du 9 au 29 octobre.

- Sur le plan diabétique.
 - . l'importance de la diurèse est telle (elle atteindra jusqu'à 8 litres le 2 octobre) qu'elle justifie l'administration de POST-HYPOPHYSE du 8 au 12 octobre.
 - . les perfusions sont maintenues :
 - 500 cc de sérum bicarbonaté hypertonique,
 - 1 litre de sérum glucosé isotonique jusqu'au 16 octobre
 - puis 1,5 litre de sérum salé isotonique jusqu'au 29 oct.
 - . le peu d'efficacité de l'Insuline Ordinaire employée jusqu'à présent (Insuline de boeuf) contraint à utiliser l'Insuline de porc. Elle sera mêlée aux injections d'Insuline de boeuf et progressivement substituée. On aura ainsi successivement les associations suivantes
 - Insuline Mixte Novo+Insuline Ordinaire + Insul. Porc ord.
 - Insuline Mixte Novo + Insuline Porc ordinaire
 - Insuline Porc ordinaire
 - Insuline Porc-retard.
- Pendant cette période :
 - . le 9 octobre, 4e poussée fébrile à 39° avec 2e phlébothrombose de la jambe gauche, sous hypocoagulabilité (16 % avec 1 comprimé de Pindione), moins intense que la 1re, qui régresse à partir du 15 octobre. A partir du 11 octobre, la malade est mise au CORTANCYL 10 mgr/jour. Le 14 octobre, la température revient à la normale.
 - . à partir du 15 octobre, date de régression des phénomènes de phlébothrombose, le sang va devenir hypercoagulable : le taux de prothrombine va se fixer vers 80 % et le test à l'héparine vers 8 mn, et ce malgré une posologie de 2 comprimés de Pindione par jour, posologie qui est maintenue jusqu'au 20 novembre.
 - . le 18 octobre, 5e poussée fébrile à 39° avec arthrite aiguë de la cheville gauche : articulation augmentée de volume, chaude, douloureuse spontanément ainsi qu'aux mouvements actifs et passifs.

Traitement par TETRACYNE OLEANDOMYCINE :
6 comprimés

TRANSCYCLINE : 1 ampoule I. V. matin et soir

SOLNICOL : 1 ampoule I. V.

Cette poussée fébrile régressera régulièrement et l'apyrexie sera obtenue le 26 octobre.

	Glycémie	R.A.	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie par jour	Ac.	Insuline
10 Oct.	4,68 gr.	30 vol.	22 gr.	7000 cc	154 gr.	0	60 U.I.H.N. + 100 U.I. Porc + 22 + 100
11 "	4,38	23	26	5600	143	0	60 " + 22 + 100
12 "	2,70	31	20	3500	70	0	60 " + 22 + 100
13 "	-	-	-	4000	-	-	60 " + 22 + 100
14 "	2,84	48	24	4500	108	0	60 " + 20 + 60 + 60 Porc
15 "	3,78	23	24	4000	96	0	60 " + 20 + 60 + 60 "
16 "	3,45	35	32	4000	128	0	30 " + 30 + 70 + 70 "
17 "	3,72	28	24	3500	84	0	30 " + 30 + 70 + 70 "
18 "	4,41	22	38	3500	133	0	30 " + 30 + 70 + 70 "
19 "	3,60	34	-	4000	-	-	50 + 80 + 80 10 Porc
20 "	3,04	36	-	4000	-	-	50 + 80 + 80 "
21 "	3,42	27	44	4600	176	++	50 + 80 + 80 "
23 "	2,82	39	12	3000	36	0	50 + 80 + 80 "
26 "	-	-	-	3000	-	-	50 10 Porc + 40 1 Retard Porc
27 "	1,26	-	-	4000	-	-	50 " + 40 "
28 "	1,49	34	8	4000	32	0	50 " + 40 "
29 "	1,67	36	10	3500	35	0	30 " + 40 "

Evolution du 29 octobre au 14 décembre.

- Sur le plan diabétique
 - . les perfusions sont arrêtées le 28 octobre
 - . la malade est à l'Insuline Protamine Zinc de Porc.
La baisse de la diurèse, la diminution de la glycosurie et de la glycémie amèneront à diminuer progressivement la dose d'Insuline si bien que le 14 décembre, elle ne sera plus que de 20 Unités par jour.
- Pendant cette période.
tout rentre dans l'ordre en l'espace de 4 jours (26 au 30 oct.).
 - les phénomènes thrombo-emboliques ont régressé et ne réapparaîtront plus, bien que le sang soit hypercoagulable aux épreuves classiques (taux de Prothrombine et test de tolérance à l'héparine) sous 2 comprimés de Pindione par jour.
 - l'état de la malade change complètement : apyrexie complète et définitive depuis le 26 octobre.
Premier lever le 10 novembre. Reprise rapide des forces, des couleurs et du poids (ce dernier passant de 39 kgs le 19 novembre à 45 le 13 décembre.
 - régression des phénomènes inflammatoires de la cheville gauche.

Le 14 décembre

A sa sortie du Service, cette malade présente un état général satisfaisant ; pas de température - pas d'anémie - bon appétit - poids 45 kgs.

Examen clinique normal.

Dernier bilan pratiqué le 13 décembre :

Glycémie : 1,54

R.A. : 38 volumes

Diurèse : 1,700 litre Sucre néant

Acétone néant.

La malade quitte le Service avec le traitement suivant :

- 1/2 comprimé d'Orténal matin et soir
- 20 Unités d'Insuline Protamine Zinc Endopancrine de porc.
- un régime de 180 gr. d'H. C.

	Glycémie	R.A.	Glycosurie ‰	Diurèse	Glycosurie par jour	Ac.	Insuline
29 oct.	1,67 gr.	36 vol.	10 gr.	3500 cc	35 gr.	0	30 I.O.Porc+40 I.Ret. Porc.
30 "	2,52	36	10	2500	25	0	30 " +40 "
4 "	1,96	36	6	3000	18	0	
5 "	2,24	44	10	2500	25	0	55 I.Retard Porc
12 "	1,19	31	14	1000	14	0	55 "
13 "	-	-	-	-	-	-	50 "
18 "	0,84	35	8	2000	16	0	50 "
19 "	-	-	-	-	-	-	40 "
20 "	0,63	41	0	2000	0	0	40 "
21 "	-	-	-	-	-	-	30 "
25 "	0,91	29	0	2300	0	0	25 "
28 "	1,96	34	30	1500	45	0	25 "
29 "	1,81	32	4	1200	4,8	0	25 "
3 déc.	1,36	32	3	2000	6	0	25 "
5 "	1,34	38	30	750	22,5	0	25 "
9 "	1,30	36	0	1500	0	+	20 "

Elle est réhospitalisée du 9 au 29 février pour bilan de contrôle.

Elle était bien équilibrée du point de vue diabétique pendant l'intervalle sauf vers la fin janvier où était apparue une glycosurie de l'ordre de 50 gr.

A son admission :

bon état général - pas de température - poids 46,500 kg
coeur et poumons : RAS - pas de retour des couches
(utérus légèrement augmenté de volume ; tests biologiques de grossesse négatifs).

Mauvaise circulation veineuse des deux membres inférieurs secondaire aux phlébites, avec jambes cyanosées,

oedème vespéral, petit ulcère malléolaire gauche.
bilans biologiques normaux, notamment l'électrophorèse (protides : 65 gr, sérum-albumine : 61 % - globulines alpha-2 : 8, 9 % - globulines bêta : 14, 2 - globulines gamma : 15, 9).

La malade est à un régime de 180 gr. d'HC. Elle prend 1 mg de Réserpine et a une injection quotidienne de 25 Unités d'insuline Protamine Zinc de Porc par jour.

Du 15 au 22 février elle sera mise à l'Insuline Protamine Zinc de Boeuf.

Au moment de son départ, elle pèse 47,5 kg., son ulcération malléolaire est cicatrisée.

	Glycémie	R.A.	Glycosurie %	Diurèse	Glycosurie par jour.	Ac.	Insuline
10 févr.	1.90 gr.	43 vol.	50 gr.	1400 cc	70 gr.	++	25 U.I.PZ. Porc
13 "	1.78	45	54	1000	54	+	
17 "	2.36	47	62	1500	93	+	25 " Boeuf le 15/2/64
18 "	2.82	65	60	1500	90	+	
19 "	3.06	56	70	1000	70	+	30 " "
20 "	2.54	35	52	2000	104	+	
21 "	3.09	49	50	2000	100	+	
24 "	2.46	49	58	1100	74	+	30 " Porc le 22
25 "	2.74	31	56	1750	98	+	
27 "	2.04	41	52	1500	78		

Commentaires.

Nous sommes en présence d'un diabète héréditaire, récent, peu grave au début. Il se déséquilibre au cours de la grossesse, ce qui est banal. Il est d'ailleurs facilement contrôlé avec une dose modérée d'Insuline. De même, est bien compréhensible, et d'ailleurs classique, la poussée d'acido-cétose grave à la suite de la Césarienne, cette dernière étant doublement nocive sur ce terrain (c'est une intervention chirurgicale - elle met fin à l'état de grossesse).

Tout serait donc assez commun si n'apparaissaient brutalement une Insulino-résistance typique et l'enchaînement de toute une série d'accidents infectieux : folliculite, lymphangite, furonculose, arthrite aiguë, phlébites à bascule, malgré un traitement antibiotique intensif et une hypocoagulabilité franche.

La nature de l'Insulino-résistance pose peu de problèmes. N'ayant pu établir la valeur de l'activité Insulin-like du plasma, nous pouvions envisager la possibilité d'une insulino-résistance de nature membranaire ou tissulaire secondaire aux troubles hydroélectrolytiques, à l'acidose ou à un désordre enzymatique engendrés par le coma hyperglycémique. La durée et l'évolution de cet état ont

contraint à changer la forme de l'Insuline et l'amélioration sous Insuline de porc évoque le mécanisme d'une insulino résistance plasmatique.

Mais quel processus physiopathologique a conduit à cette insulino résistance ? Comment expliquer la brutalité d'apparition de cette insulino résistance au décours de la grossesse ? Comment expliquer toute cette série d'accidents infectieux, thromboemboliques, contre lesquels se heurtaient en vain tous les essais de traitements ? Comment expliquer enfin l'amélioration brutale, aussi soudaine que sa dégradation (en 4 jours dès le 26 octobre) de l'état général, avec disparition totale de la température et des signes infectieux, amélioration qui ne peut être due au seul fait que nous avons enfin trouvé le traitement insulinique efficace ?

On peut avancer une hypothèse, celle de perturbations diencéphaliques passagères :

Les troubles apparaissent à la fin de la grossesse, c'est-à-dire à une époque de la vie génitale où les centres diencéphaliques sont particulièrement sollicités par toutes les perturbations qu'entraînent la fin de la gestation, le départ du fœtus et du placenta, la montée laiteuse, etc...

La brutalité de l'amélioration fait penser à la responsabilité d'un facteur unique : on aurait pu s'attendre, dès que la dose adéquate d'Insuline était administrée, à voir l'équilibre diabétique se reconstituer, puis les signes infectieux régresser et la malade recouvrer progressivement ses forces. En fait, tout s'est arrangé simultanément : l'hypothalamus dont, répétons-le, l'intégrité est nécessaire au maintien de l'homéostasie qu'il réalise par l'ensemble de ses multiples fonctions (régulation des mouvements de l'eau, action sur l'appétit, les métabolismes et la nutrition, la circulation sanguine...), l'hypothalamus, le 15e jour après l'accouchement, a été le siège d'un dysfonctionnement et "tout s'est mis à aller de travers". Lorsque, subitement, sous l'effet d'une cause favorable, il reprit le contrôle de l'homéostasie, tout est rentré dans l'ordre.

C - LES DIABETES INSTABLES DITS ESSENTIELS.

Chez eux, seule, comme le précise KISSEL, une instabilité neuro-végétative est retrouvée. On peut concevoir que les stress agissent sur le centre diencéphalique anormalement réceptif aux incitations corticales et qu'il y répond par un mécanisme à résultante tantôt hyper, tantôt hypo-glycémiant. Comme ces sujets présentent de plus une instabilité humorale, le déplacement de l'équilibre ne sera pas freiné par les systèmes régulateurs et la glycémie présentera des oscillations plus ou moins amples autour de son chiffre normal.

Dans ce cas l'utilisation de l'Insulinothérapie est très délicate car on en vient soit à administrer à contre-temps des doses trop fortes ou trop faibles d'Insuline, soit à créer sous Insuline des poussées paradoxales d'hyperglycémie par effet Somogyi.

L'action thérapeutique doit ici porter tout particulièrement sur le régime (apports glucidiques fixes et répartis sur toute la journée), l'hygiène de vie (suppression des agressions somatiques et psychiques).

Enfin la dépression de l'excitabilité corticale par un barbiturique approprié (Orténal par exemple) et de l'excitabilité diencephalique par un neuroleptique (Résérpine par exemple) diminuera l'intensité des réflexes nociceptifs.

4e OBSERVATION PERSONNELLE - Mr. C... 27 ans

Antécédents.

Pas d'antécédents pathologiques notables.

Histoire de la maladie.

- 1956 découverte d'un diabète sucré au 20e mois de son Service Militaire, sur les signes cliniques classiques : polydipsie, amaigrissement.

Ce diabète s'avère d'emblée difficile à équilibrer, et nécessite 60 U. d'Insuline Ordinaire en 3 injections tous les jours.

Libéré en 1957, il reprend son travail d'ébéniste.

- 1958 ablation du cristallin pour cataracte de l'oeil droit.

A cette époque, le diabète est très instable, à peu près équilibré par 50 U. d'Insuline Mixte Novo. et 3 comprimés de glucidoral.

- 1960 Admission d'urgence à l'Hôpital d'ORAN pour coma diabétique et découverte de lésions pulmonaires tuberculeuses bilatérales.

Traité au Sanatorium François MERCIER (près de MOULINS) par Rimifon, Streptomycine, (intolérance au P.A.S.).

Le diabète s'avère toujours très difficile à équilibrer, le malade présentant dans la matinée de nombreux malaises d'hypoglycémie.

Son traitement insulinique nécessite plusieurs injections par jour :

le matin : 25 U. d'I.O.

à midi : 30 U. d'I.O.

le soir : 20 U. d'I.O. + 20 U. d'I. Retard.

- en mai 1963, il se plaint de douleurs au niveau de l'oeil droit et est hospitalisé à CLERMONT-FD dans le Service du Professeur ROUHER. Là, il présente des malaises d'hypoglycémie très fréquents, une glycémie

très variable d'un jour à l'autre avec présence de corps cétoniques dans les urines. Il est alors envoyé dans le Service pour rééquilibration avant une intervention.

A son admission.

Etat général satisfaisant - apyrétique - poids : 68 kg. - sujet neurotonique se plaignant de palpitations, céphalées - pas d'anorexie - pas de polydipsie - se plaint cependant de fréquents malaises surtout le matin, avec angoisse, vertiges et quelques sueurs.

Examen somatique normal.

Bilan tuberculeux : N. F. : Hb : 82 %

G. R. : 4.750.000

G. B. : 7.300 (formule blanche normale)

V. S. : 2 mm. / 1 heure.

Examen de crachats : pas de BK

Radiographie pulmonaire : pas d'image de tuberculose évolutive.

Bilan diabétique :

- la diurèse est de l'ordre de 1500 cc. par 24 heures, sans acétonurie mais avec une glycosurie très variable allant de 10 à 60 gr. par 24 heures.
- la glycémie subit dans la journée d'importantes fluctuations, passant en quelques heures de 4,50 gr. (à 7 h.) à 0,92 (à 12 heures), étant alors responsable des malaises.

Evolution dans le Service.

On essaye d'obtenir une égalisation de la courbe de la glycémie en associant l'Insuline Mixte Novo à l'Insuline ordinaire. Le malade est d'autre part soumis à un régime équilibré contenant 180 gr. d'H. C., régime qu'il suit avec discipline. La glycosurie est de l'ordre de 30 gr. par jour avec une diurèse de l'ordre de 1400 cc., sans acétonurie.

La glycémie reste toujours variable :

- d'un jour à l'autre : les glycémies à jeun étant à 4,38 un jour, 7,34 un autre, ou 0,98.

au cours même de la journée :

à jeun : 4,38

avant le repas de midi : 2,13

avant le repas du soir : 0,32

à minuit : 0,60.

Il s'agit d'un exemple de glycémie fractionnée qui tend à montrer que l'hypoglycémie s'est déplacée à la fin de la journée. En fait, une glycémie fractionnée pratiquée un autre jour montrera des résultats tout différents.

pourraient être considérés comme atteints d'un Diabète d'origine Diencéphalique et, en conséquence, traités par le Serpasil. Ceux qui, au contraire, ne réagiraient pas à ce test, devraient être considérés comme atteints d'un Diabète d'origine différente.

oOo

CONCLUSIONS

La clinique courante nous montre qu'il existe pratiquement deux types de diabètes assez opposés : le Diabète de la cinquantaine relevant essentiellement d'un déficit pancréatique, en général facile à équilibrer, et le Diabète du sujet jeune dont l'équilibre est souvent beaucoup plus difficile à obtenir. Cette difficulté réside dans une instabilité de la glycorégulation, parfois sans raison apparente, le plus souvent à l'occasion d'aggressions nerveuses minimes.

A l'occasion de quelques observations de Diabètes jeunes entrant dans cette catégorie, nous avons essayé d'apprécier le rôle du diencephale dans le déclenchement de ces diabètes et l'entretien de leur instabilité. En effet, si le diencephale peut être dans certains cas le point de départ du diabète en raison d'une irritation locale d'ordre mécanique, tumoral ou infectieux, (1^{re} observation) il nous semble qu'un trouble fonctionnel pur peut entraîner les mêmes conséquences (observations 2-3-4). En effet, les lésions organiques ne déclenchent le Diabète réversible que parce qu'elles irritent les centres hypothalamiques et produisent à leur niveau un trouble fonctionnel transitoire. Il paraît donc vraisemblable qu'il puisse apparaître ou exister spontanément sur ces mêmes centres, par suite d'une fragilité constitutionnelle, des troubles fonctionnels donnant les mêmes effets, aussi intenses, aussi provisoires et à tendance récidivante.

Un trouble fonctionnel est difficile à démontrer de façon absolue mais l'étude des malades peut ici confirmer cliniquement cette hypothèse. Tous ces diabétiques sont en effet des sujets habituellement neurotoniques et les stress enregistrés par le cortex cérébral doivent passer par le diencephale avant de retentir sur l'équilibre somatique en général, et en ce qui concerne le diabète, sur la glycorégulation. Enfin le traitement complémentaire que nous avons mis en oeuvre et dont l'action se situe à ces 2 niveaux tend à confirmer également notre hypothèse.

Il nous semble donc qu'on peut attribuer un rôle assez important à la fragilité ou à l'irritation du diencéphale dans l'instabilité souvent rencontrée au cours des Diabètes juvéniles, et sans doute même dans l'étiologie de certains d'entre eux. Il nous semble enfin que l'administration systématique de l'association Réserpine Gardénal peut être recommandée chez le Diabétique jeune où elle permettra d'obtenir un équilibre stable dans de meilleures conditions.

Vu, le 3 novembre 1964
Le Doyen : R. CUVELIER

Le Président de Thèse
le 2 novembre 1964
R. CUVELIER

Vu et permis d'imprimer N° 48/64 :
Clermont Ferrand, le 4 novembre 1964

Le Recteur

E. LAPALUS.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - D'AGOSTINO A. W. , DE FILIPPIS Y. et PORCELLINI M.
(Naples). -
Troubles de la fonction neuro-hypophysaire dans le diabète sucré.
- 2 - ALIVISATOS J. G. , MAC CULLAGH E. P. -
Diabète stable et "brittle diabetes".
J. Amer. Méd. Ass. , 162/3, 344 (1956).
- 3 - ALVAREZ L. M. , RAFFAELE J. F. et PUPPI R. E. -
Diabetes labil.
La Semana Medica, 106, 8 (1955).
- 4 - ALVAREZ L. M. , RAFFAELE J. F. , PUPPI R. E. -
Diabetes labil.
Sem. Med. , 107/17, 703 (1956).
- 5 - ANNES DIAS -
Le facteur diencéphalo-hypophysaire dans la pathogénie du diabète.
Bull. Acad. Méd. 120/27, 149 (1938).
- 6 - ASSOCIATION DES DIABETOLOGUES DE LANGUE FRANCAISE.
Réunion du 21-22 octobre 1961.
- 7 - AZERAD E. , LUBETZKI J. , LASRY M. -
Un cas de guérison apparente spontanée de diabète.
Le diabète. N° 8, 315 (1961).
- 8 - BALODIMOS M. C. et HAE-SOK-KIM. -
Réaction insulinique et guérison du diabétique.
J. Amer. Med. Ass. , 173/13, 1476, 1960.

- 9 - BAQUET R. et CHEVRIER G. -
Le diabète post-ourlien existe-t-il ?
Le Diabète, N° 4, 166 (1960).
- 10 - BAQUET R. -
Diabète traumatique et diabète émotionnel.
Maroc Médical, Avril 1952.
- 11 - BAR. -
Acute diabetic episode with remission. A case report.
J. of Cl. Endo. and Met. 20, 476 (1960).
- 12 - BARRIS R. W. , INGRAM W. R. -
Effets des lésions hypothalamiques expérimentales sur le
sucre sanguin.
Am. J. Physiol. (II - 1936).
- 13 - BARTA. -
"Syndrome de contre-régulation"
Ann. Paed., 193/6, 353 (1959).
- 14 - BEIGELMAN P. -
Activité insuline-like du sérum des sujets normaux et
diabétiques.
Diabetes, 8/1, 29 (1959).
- 15 - BERGOUIGNAN M. -
Apparition d'un diabète sucré grave au cours d'une encé-
phalite léthargique.
Presse Médicale, 53/16, 208 (1945).
- 16 - BERMONT M. P. -
Facteurs de contrainte diabétogène.
Le Diabète, N° 4, 137, (1962).
- 17 - BERNARD-WEIL E. , PETIT-DUTAILLIS D. -
Introduction à l'étude des déshydratations cérébrales
d'origine diencéphalohypophysaire au cours des manifes-
tations aiguës des traumatismes crâniens.
Presse Médicale, 65, 1005 (1957).
- 18 - BERTEIN J. -
Coma hyperglycémique et acidotique sans lendemain après
un traumatisme crânien.
Le Diabète, N° 6, 223 (1957).
- 19 - BEST C. H. , BANTING. -
Some thoughts on the etiology of human diabetes.
Canad. Med. Ass. J. 87/14, 731 (1962).

- 20 - BEST Ch. H. -
Diabète expérimental et diabète clinique.
(4e Congrès de la Fédération Internationale du
Diabète). Méd. et Hyg., 19/511 (1961).
- 21 - BIZE J. -
Diabète et hypothalamus.
Thèse Méd. Alger 1956.
- 22 - BLOOM A. -
Rémission dans le diabète.
Brit. Med. J., 5154, 731 (1959)
- 23 - BONAFOS M. et LECANELIER R. -
Le diabète puerpéral.
Gynéc. Obst. (suppl.) 7/2 bis, 205 (1955).
- 24 - BONARD E. C. -
Diabète et Insuline.
Praxis, 48/26, 609 (1959).
- 25 - BORNSTEIN J. et HYDE B. -
Antagonistes de l'Insuline dans le sang de diabétiques
juvéniles avec affection artérielle.
Diabètes, 8/2, 92 (1959).
- 26 - BOUDIN, BARBIZET, LEPRAT. -
La réaction diencéphalo-endocrinienne de l'encéphalo-
graphie gazeuse.
Presse Méd. (22-IX-1954).
- 27 - BOULET P., MIROUZE J., BARJON P., SCHMOUKER Y.
Aggravation d'un diabète sucré après adénectomie hypo-
physaire au cours d'une acromégalie tumorale.
(Bibliographie intéressante des travaux d'ensemble
récents sur le diabète de l'acromégalie).
- 28 - BOULIN -
Quelques cas de guérison de diabète sucré.
Bull. Ac. Nat. de Méd., 24, (1958).
- 29 - BROBECK J. R., TEPPERMAN J., LONG -
Experimental hypothalamic hyperglycemia in the albino rat.
Yale J. Biol. Med., 15, 381, (1943).
- 30 - BRUL L., BRAKIER T. -
Diabète et grossesse.
Ann. End., 15/1, 51 (1954).

- 31 - BRUSH -
Initial stabilization of diabetic child.
Am. J. Des. Child., 67 (1944).
- 32 - CAMELIN, CARNUNG, COIRAULT et LAFUMA -
Etat dépressif et hyperglycémie provoquée. Rôle du choc
émotionnel sur le système nerveux glycorégulateur dien-
céphalo-hypophysaire.
Presse Méd., 57/56, 787 (1949).
- 33 - CAMELIN, CARNUNG et LOUP. -
Diabète émotionnel d'apparition simultanée chez deux
soeurs.
Soc. Méd. Hôp. Paris (26 Juin 1951).
- 34 - CAMUS, GOURNAY, LEGRAND. -
Diabète sucré par lésions nerveuses.
Presse Méd., (25- II-1925).
- 35 - CANIVET J., BATTESTI J. P. -
Le diabète des affections pancréatiques.
Le Diabète, N° 5, 191 (1961).
- 36 - CANNON. -
Les émotions fortes et leur influence sur l'organisme.
L'encéphale, (Avril 1930).
- 37 - CARRIE J. -
Le diabète : un syndrome. Quelques déductions thérapeu-
tiques.
J. de Méd. et Chir. Pratique, 128/2, 211 (1957).
- 38 - CHENY, JAHRAUS, TRAUT -
Extreme hyperglycemia and severe ketosis with sponta-
neous remission of diabetes mellitus.
J. Amer. Med. Ass., 152 (1953).
- 39 - CLAUDE et LHERMITTE. -
Glycosurie dans les lésions traumatiques de cerveau.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris (26 Mai 1916).
- 40 - COLLESSON L., DEBRY G., KISSEL P. -
Les diabetes instables essentiels. Etude documentaire à
propos de 14 observations cliniques et biologiques.
Rev. Franc. Endo. Clin. 4/4 (1963).
- 41 - DANOWSKI T. S. -
Emotional stress as a cause of diabetes mellitus.
Diabetes, 12/2, 183, (1963).

- 42 - DARNAUD C. , DENARD Y. , MOREAU G. , VOISIN R. et
Mlle MAI-VAN-DAU C. -
Diabète instable chez une basedowienne (part de la dystonie
neuro-végétative dans l'instabilité).
Le Diabète, N° 5, 219 (1960).
- 43 - DEROT M. et RATHERY M. -
Rapport d'une observation d'un cas de diabète mal équilibré
à l'Insuline de boeuf, bien équilibré à l'Insuline de Porc.
Association des diabétologues de Langue Française,
réunion du 5 décembre 1959.
- 44 - DEROT M. , RATHERY M. , ABASTADO M. -
Problèmes posés par les anticorps anti-insuline.
Le Diabète, N° 6, 227 (1960).
- 45 - DEROT M. , RATHERY M. -
Le glucagon dans la pathogénie du diabète.
Le Diabète, N° 3, (1956).
- 46 - DESCLIN L. , GEPTS W. -
Histopathologie des îlots de Langerhans et conceptions
pathogéniques du diabète.
"Diabète sucré. Diabète insipide. Régulation élec-
trolytique". Rapports de la IVe réunion des endocri-
nologistes de langue française. Paris 27-28-29 Juin
1957. Masson Ed.
- 47 - DIEULAFOY. -
Rapports entre traumatisme et diabète.
Cl. Méd. H. D. Paris, 3/7, 142.
- 48 - DUVAL E. I. Y. -
Le facteur hypophysaire dans le diabète sucré.
Thèse Méd., Paris, 1959.
- 49 - EZRIN C. et MOLONEY P. J. -
Résistance à l'Insuline due à des anticorps neutralisants.
J. Clin. Endo. Mét., 19, 1055 (1959).
- 50 - FELIX H. , BERNARD J. C. , DUPRE N. , DELALANDE J. J. -
Diabètes de l'adulte jeune révélés à l'occasion du Service
Militaire.
Le Diabète, N° 2, 45 (1962).
- 51 - FIELD J. B. , RIGBY B. -
Antagonistes circulants de l'Insuline au cours du diabète
sucré : diabétiques non traités, diabétiques au cours
d'infections et diabétiques acromégales.
J. Endo., 19/2, 174 (1959).

- 52 - FISCHER R.B. -
The action of Insulin on carbohydrate metabolism
Brit. Med. Bull., 3, 224 (1960).
- 53 - FRIEDLANDER E.O., BRYANT D.J. -
Diabète sucré insulino-résistant.
Amer. J. Med., 26/1, 139 (1959).
- 54 - FROMMOLT -
Le diencéphale et l'hyperglycémie extra-insulaire.
Klin. Woch., N° 7, (1938).
- 55 - GARELLO L., MASTROPOALO C. -
Complications neuro-psychiatriques du diabète sucré.
Considérations clinico-pathogéniques à propos de 50 cas.
Minerva Méd., 52/58, 1301 (1961).
- 56 - GEPTS -
Etude histologique quantitative des îlots de Langerhans
chez des rats rendus obèses par lésion hypothalamique.
Ann. d'Endocr., 24/1 (1963).
- 57 - GERRARD J.W., CHIN W. -
Le syndrome diabète transitoire.
J. of Pediat. 61/1, 89 (1962).
- 58 - GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., ARTHAUD M. -
Diabète sucré et syndrome polyurodipsique (étude clinique
et biologique).
Le Diabète, N° 5, 205 (1960).
- 59 - GOODMAN J.I. -
Cause of labile diabetes ; its treatment.
Amer. J. Med., 18, 448 (1955).
- 60 - GORDIS E. -
Détection de l'Insuline liée aux anticorps, séparation de
l'Insuline libre et de l'Insuline liée par un procédé chi-
mique rapide.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 103/3, 542 (1960).
- 61 - GRASHCHENKOV N.I. -
Analyse clinico-physiologique de quelques formes de
pathologie diencéphalique.
Méd. et Hyg. 19/520, 771 (1961).
- 62 - GREZE J. -
Les diabètes à régulation glycémique insulino-instable.
Thèse Méd., Bordeaux 1934.

- 63 - GROS, CAMPILLO T. -
Quelques séquelles hypophyso-hypothalamiques de méningite tuberculeuse.
Medicina Madrica (19-II-1951) p. 36-48.
- 64 - HAGEN E. -
Modifications morphologiques observées au niveau de l'hypothalamus au cours du diabète sucré. (en Allemand)
"Deutsch Z. Nerveinheit", 177/1, 73 (1957).
- 65 - HAMILTON CL, BROBECK JR. -
Diabetes mellitus in hyperphagic monkeys.
Endocrinology, 73/4, 512 (1963).
- 66 - HARVIER, DESPLAS et FROMENT. -
Diabète insipide et diabète sucré après traumatisme crânien.
Acad. Méd., 69 (2-11-1943).
- 67 - HARWOOD R. -
Severe diabetes with remission. Report of a case.
New Engl. J. Med., 258 (1958).
- 68 - HARWOOD R. -
Anticorps liés à l'Insuline et hypoglycémie spontanée.
New. Engl. J. Med., 262, 19 (1960).
- 69 - HEUYER G., FELD M., DANON-BOILEAU H. -
Les séquelles neurologiques et psychiques de la méningite tuberculeuse chez l'enfant.
Revue Neurologique, 90/6, 737 (1954).
- 70 - HIGGINS G., LEWIN W., O'BRIEN J. R. P., TAYLOR W. N. -
Metabolic disorders in head injury, survey of 76 consecutive cases.
Lancet, 1, 61 (1954).
- 71 - HINKLE L. E. -
The influence of the patients. Behaviour and his reaction to his life situation upon the course of diabetes.
Diabetes, 4, 113 (1955).
- 72 - HINKLE L. E., EDWARDS C. J., WOLF S. -
Studies in diabetes mellitus. The occurrence of a diuresis in diabetic persons exposed to stressful situations, with experimental observations on its relation to the concentration of glucose in blood and urine.
J. Clin. Inv., 30/8, 818 (1951).

- 73 - HOUSSAY B. A., et PENHOS J. C. -
Diabète pancréatique et hypophysectomie sur le serpent
Xenodon Merremii.
Acta Endocrinol. 35/3, 313 (1960).
- 74 - HOUSSAY B. A. -
Rôle des glandes endocrines dans le diabète expérimental.
Med. et Hyg., 19/511, 578 (1961).
- 75 - HUGONOT R., JEGO J., FOISSAC-LEGOUX P. -
Le diabète de l'hépatite virale. A propos d'une observa-
tion de diabète acidotique curable.
Maroc Médical, 39/425, 1017 (1960).
- 76 - JOHNSON -
Acute diabetic episode with remission.
New. Engl. J. of Med., 258 (1958).
- 77 - JONKHNEERE P. -
Diabète, hypothalamus et psychisme.
Le diabète (XI-XII - 1955).
- 78 - JOYER P., HAY R., BALLAND P. -
Rapport sur la stimulation électrique à basse intensité
par électrodes bitemporales utilisée pour combattre le
coma insulinaire au cours de la cure de Sakhel.
Réunion Psychiatrique de Strasbourg-Nancy,
24 - XI - 1956).
- 79 - JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE, LAMOTTE-BARILLON -
Diabète consécutif à une encéphalite vaccinale.
Presse Méd. (6-VII-1949).
- 80 - KISSEL P., DEBRY G. -
Résultats intéressants de l'Insuline de Porc dans 3 obser-
vations où l'Insuline de Boeuf n'agissait que mal à des doses
relativement élevées.
Soc. Méd. Hôp. Paris (4-III-1960).
- 81 - KISSEL P., DEBRY G., COLLESSON L. -
Les diabètes instables.
Rev. Franç. Endo. Clin., 2/5, 451 (1961).
- 82 - KLOTZ H. P., AVRIL J., CHEMINES H., DROSDOWSKI M.,
Mlle GAURIER D. -
Dangers et inutilité de l'hypophysectomie dans le diabète
sucré.
Le Diabète, N° 2, 63 (1961).

83 - KUZUYA T. -

Regulation of insulin secretion by the central nervous system. The role of the hypothalamus and the pituitary in the insulin secretion (en Japonais).

J. Jap. Soc. Intern. Med., 51/8, 1048 (1962).

84 - LABBE M. -

A propos du diabète traumatique.

Annales Méd. Leg., 535 (10-X-1927).

85 - LABBE M., GILBERT-DREYFUS -

Diabète insipide et troubles de la glyco-régulation.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 143, (29-I-1932).

86 - LEBON J., CLAUDE R., GROSS et BIZE J. -

Le diabète hypothalamique.

Algérie Médicale, 61/3, 271 (1957).

87 - LEBON J., GROSS A., CLAUDE R. -

Rôle de l'hypothalamus dans la régulation glycémique.

Algérie Médicale, 61/3, 263 (1957).

88 - LEBON J., FABREGOULE et LE GO -

Encéphalite et diabète post-sérothérapique.

Algérie Médicale, (VII-1954).

89 - LEGRAND. -

Les glycosuries nerveuses.

Thèse Méd. Paris, 1925.

90 - LE MELLETIER. -

Diabète et glycosuries, consécutifs aux traumatismes du système nerveux central.

Presse Méd., N° 56, 620 (1940).

91 - LEONARDS J. R., MARTIN F. I. R. -

Une variante de l'Insulino-résistance : l'insensibilité à l'Insuline.

New. Engl. J. Med. 261/2, 68 (1959).

92 - LEVIN -

Spontaneous remission on diabetes mellitus : the Houssay phenomena in man.

Am. J. of Med. Int., 40 (1954).

93 - LHERMITTE M. J. -

Les syndromes anatomo-cliniques dépendant de l'appareil végétatif hypothalamique.

Revue Neurologique, 920 (5. VI. 1934).

- 94 - LLOVELAS G., VILLACLARA J. -
La Réserpine dans le diabète.
Medicina Clinica, 29, 102 (1957).
- 95 - LOUP. -
Contribution à l'étude du diabète émotionnel et de sa pathogénie diencephalo-hypophysaire.
Thèse Méd. Lyon, 1951.
- 96 - LOUSSOUARN J. M., VACHON F. G. -
Diabète sucré et insuffisance anté-hypophysaire secondaire. Phénomène de Houssay chez l'homme.
Le Diabète N° 2, 55 (1962).
- 97 - LOUYOT P. -
Rôle pathogène de l'émotion. A propos de 3 cas de diabète émotif.
Rev. Méd. Nancy, 72, 103 (1947).
- 98 - LUCIEN, PARISOT -
Tuberculose de l'hypophyse et diabète sucré.
Revue Neurologique, 1909.
- 99 - LUFT R., IKKOS D., GEMZELL C. A. et OLIVECRONA H. -
Action de l'hormone de croissance d'origine humaine sur les diabétiques hypophysectomisés.
Acta Endocrinol. 32/3, 1330 (1959).
- 100 - LUKEUS -
Rémission in diabetes mellitus.
Pensylvania Med. J., 48 (1944).
- 101 - MACABIES J. -
Régulation de la glycémie.
Physiologie de Charles KAYSER, Tome I, p. 887,
Ed. Méd. Flammarion.
- 102 - MARBLE A. -
Causes and treatment of unstable diabetes.
4e congrès de la Fédération Internationale du Diabète,
Vol. I, Ed. Méd. et Hygiène, Genève, 289-291.
- 103 - MARBLE A., DUNCAN G. G., GUEST G. M., JACKSON R. L.,
SHERIDAN E. P. -
Unstable diabetes. Panel discussion.
Diabetes, 5, 475 (1956).
- 104 - MAURIAC P. -
Les diabètes intermittents.
J. Prat., 41 (1943).

- 105 - MAURIAC P. -
La période pré-pancréatique du diabète sucré.
Presse Méd., 72 (1949).
- 106 - MAURIAC P. -
Le diabète traumatique.
Presse Méd. (2-IV-1949).
- 107 - MAURIAC P. -
Les troubles de la régulation neuro-endocrinienne dans la
pathogénie du diabète.
Presse Méd., 1029 (2. VII-1932).
- 108 - MERLE. -
Diabète grave insulino-résistant. Réduction brusque et
massive de l'Insulino-résistance par irradiation hypophy-
saire.
Soc. Méd. Hôp. Paris (1-I-1935).
- 109 - MERKLEN -
Diabètes expérimentaux.
Paris - Masson - 1952.
- 110 - MICHON P., LARCAN A., HURIET C., VERT P. -
Variations des besoins insuliniques et cycles menstruels
chez les diabétiques.
Le Diabète N° 4, 145, (1962).
- 111 - MICHON P., LARCAN A., VERT P. -
Acidose et diabète sucré d'origine centrale.
Le Diabète, N° 6, 197 (1959).
- 112 - MIROUZE J., MOHASSEB, MION Ch. -
Hypoglycémie insulinique irréversible : engagement tem-
poral et cérébelleux.
Association des Diabétologues de Langue Française ;
Assemblée Générale du 4 Mai 1961.
- 113 - MIROUZE J. -
Les conséquences de l'hyperinsulinisme.
Presse Méd., N° 69, 2499 (1961).
- 114 - MIROUZE J. -
Le diabète instable.
Rev. Franç. Endo. Clin. 3/4 (1962).
- 115 - MONACO R. N., ANDERSON G. E., KAULBACH M. -
Sensibilité de l'Insuline dans l'hyperinsulinisme organique.
Diagnostic de l'insulinisme.
Mét. Clin. Exp. 8/1, 49 (1959).

- 116 - MORARD -
Les diabètes guéris.
Helvetia Med. Acta, 20 (1953).
- 117 - NADEL M. -
Action de la Résérpine sur la glycémie. (en Allemand)
Wein. Klin. W. 70/11, 193 (1958).
- 118 - NICOL D. S. F. W. -
L'action biologique des dérivés de l'Insuline.
Biochem. Biophys. Acta, 74/1 (1959).
- 119 - FALEY R. G., et SCOTT M. H. -
Severe Insulin lipodystrophy as a possible cause of instability in diabetics.
Brit. Med. J., 29, 1331 (1958).
- 120 - PANNHORST R. -
Zur aetiologie des diabetes mellitus.
Méd. et Hyg., 19/510, 546 (1961).
- 121 - PASTRE -
Diabète insipide apparu au cours d'une méningite tuberculeuse.
Thèse Méd. Clermont-Ferrand, 1958.
- 122 - PAVEL I., CEAUSI G., GALACTION O. -
Les interrelations entre le diabète sucré et le diabète insipide.
Sem. Hôp. Paris (20-VI-1957).
- 123 - PAVEL I.
Etiologie acquise et héréditaire du diabète sucré.
Le Diabète, N° 2, 41 (1957).
- 124 - PEDRAZZINI -
Le Diabète traumatique.
Presse Méd. (10-V-1939).
- 125 - PLAUCHU M., DALMAIS J., VALLON C., BUSSY L. -
Les Diabètes instables.
J. Méd., Lyon, 43, 1189, (1962).
- 126 - POHL W. -
Influence psychique exercée sur la régulation du sucre sanguin.
Münch. Med. Wschr., 98/42, 1622 (1936).

127 - POMERANZE J. -

The treatment of sympathotonia in labile diabetes mellitus.

New-York States J. Med., 57, 3226 (1957).

128 - QUICHAUD J. -

Diabète sucré post-traumatique. Rôle de l'émotion dans son déclenchement.

Soc. de Méd. Légale et de Criminologie de France,
10-XII-19'2 Extraits : Presse Méd., 71/22, 1144
(1963).

129 - RAMBERT P. -

Un diabète émotif.

Concours Méd., 82/23, 2950 (1960).

130 - RAMNICEANU RADU. -

Problème du diabète traumatique.

Presse Méd. (2-IV-1949).

131 - RANSON S.W., FISCHER C., INGRAM W.R. -

Adiposity and diabetes mellitus in a monkey with hypothalamic lesions.

Endocrinology, 23, 175 (1938).

132 - RATHERY F., FROMENT P., BARGETON P. -

Hypothalamus et métabolisme glucidique.

Presse Méd., N° 68, 856 (1941).

133 - RATHERY F., FROMENT P., BARGETON P. -

Diabète neurogène hypothalamique traumatique.

Acad. Méd., 362 (25-III-1941).

134 - RATHERY F., FROMENT P. -

Insulino-résistance prolongée. Radiothérapie hypophysaire.

Insulino-instabilité et intolérance insulinique secondaire.

Annales Méd. (2-VII-1937).

135 - REITMANN -

Le tuber cinereum et son rôle dans les principales fonctions du métabolisme.

Annales Méd. 193 (1933).

136 - ROUSSY, MOSINGER -

La régulation nerveuse du fonctionnement hypophysaire.

Presse Méd., N° 79, 1521 (1936).

137 - ROWNTRIE L. L., POPPITI P. J. -

Coexistence du diabète sucré et insipide. Résistance à l'Insuline.

J. Amer. Med. Ass. (25-IX-1954).

- 138 - RUEDI B., FELEER J. P., EISOLD A., VANNOTTI A. -
Insulinémie et diabète.
Lausanne.
- 139 - SABRAZES -
Les diabètes qui guérissent.
Gaz. Hôp. Paris, 94 (1921).
- 140 - SAGRIPANTI P. -
Les psychoses affectives et le métabolisme glucidique.
Rev. Pat. Nerv. Ment. Ital. 72/3, 512 (1951).
- 141 - SAINTON, FROMENT -
Les troubles de la glycorégulation d'origine hypophysaire
et leurs relations avec l'hypothalamus.
Presse Méd., 100, 1255 (1941).
- 142 - SANYAL R. K. et Coll. -
Insuline et hypersensibilité.
Nature, 184, 2020 (1959).
- 143 - SCAPELLETO, DEL GRECO. -
Transient diabetes with coma following short term excessive consumption of carbohydrates. A case report.
Diabetes, 3 (1953).
- 144 - SCHEIFFARTH F., FRENGER W., MOCKEL G. -
Etudes sérologiques sur la nature des anticorps de l'insuline.
Dtsch. Med. Wschr., 84/5, 177 (1959).
- 145 - SENDRAIL M. -
L'hyperinsulinie.
1947, 1 vol., Masson.
- 146 - SHAMMAS J. -
L'action du Serpasil dans le diabète diencéphalique. -
Un test au Serpasil dans le diabète.
Méd. et Hyg., 16/405, 415 (1958).
- 147 - SHERIDAN E. P. -
Brittle diabetes.
J. Mich. State Med. Soc., 55, 1207, (1956).
- 148 - SOMOGYI M. -
Exacerbation of diabetes by excess insulin action.
Amer. J. Med., 26, 169 (1959).

- 149 - SOMOGYI M. -
Diabetic effect of hyperinsulinism.
Amer. J. Med., 26, 192 (1959).
- 150 - SPIRTOS B. N., HALMI S. S. -
Accroissement de la sensibilité à l'Insuline chez le rat porteur de lésions hypothalamiques.
Endocrinology 65/4, 669 (1959).
- 151 - STOTTER G. -
Le diabète sucré. Nouveaux aspects de la question et thérapeutique moderne.
Münch. Med. Wsch., 103/18, 848 (1961).
- 152 - TARAKANOV E. I., MAYOROVA V. F., RABKINA A. E. -
Modifications hypothalamiques au cours du diabète alloxanique (en Russe).
Probl. Endo. Horm., 6/7, 19 (1961).
- 153 - TAYLOR K. W. -
Serum Insulin in a case of severe diabetes mellitus showing remission.
Brit. Med. J., 1960-1
- 154 - TCHOBRUTSKY. -
Diabète instable.
Gaz. Méd. France, 68/5, 635 (1961).
- 155 - TREUTING F. T. -
The role of emotional factors in the etiology and course of diabetes mellitus. A review of the recent literature.
Diabetes, 11/6, 553 (1962).
- 156 - VAGUE. -
Le Diabète est souvent une maladie curable.
Sem. Hôp. Paris, 35 (1959).
- 157 - VALLANCE-OWREN, LILLET M. D. -
Antagonistes de l'Insuline et nouvelle conception du diabète.
Lancet, 1/7181, 806 (1961).
- 158 - VERCEL R. M., ROZOY A., HERNE N., MICHEL M. -
Un curieux diabète.
Presse Méd., 71/23, 1182 (1963).
- 159 - VIGNON. -
Rôle et influence de l'émotion sur l'apparition et l'évolution du diabète sucré.
Thèse Méd. Lyon, 1940.

- 160 - WEILL J., BERNFELD. -
Hypothalamus et Diabète.
Sem. Hôp. Paris (30-XII-1952).
- 161 - WEILL J., BERNFELD -
Le syndrome hypothalamique.
Masson, 1954.
- 162 - WELLER Ch. , MORTON-LINDER, MAC AULAY A. ,
FERRARI A. , KESSLER G. -
Continuous in vivo determination of blood glucose in
human subjects.
Ann. New-York Acad. Sc. , 22, 658 (1960).
- 163 - YOUNG F. G. -
Insulin and Insulin antagonism.
Endocrinology, 73/5, 654 (1963).
- 164 - ZUNZ E. , LA BARRE J. -
Arch. Int. Physio. , 29, 265 (1927)
" " " 31, 162 (1929)

ooo0ooo



EDITIONS AGEAP
8 RUE DANTE
- PARIS V -